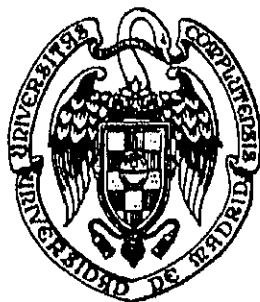


UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**ESTUDIO PREDICTIVO DE LA
OSTEOPOROSIS**

D. Juan Ramón RUIZ MEZCUA

Licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid

TESIS DOCTORAL

Dirigida por D. Fernando GÓMEZ-CASTRESANA BACHILLER

Doctor en Medicina y Profesor Titular del

Departamento de Traumatología y Cirugía de la UCM

y Codirigida por D. José Antonio de PEDRO MORO

Doctor Medicina y Profesor Asociado del

Departamento de Cirugía de la UCM

1996

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Desde hace 10 años (1986) nuestro grupo de investigación viene investigando la osteoporosis desde el punto de vista clínico y experimental. Se han puesto a punto técnicas de laboratorio como la histomorfometría y la determinación de piridolina como nuevo marcador biológico del metabolismo óseo. En el momento actual nos interesa el poder analizar mediante métodos sencillos y económicos la evolución de la historia natural de la enfermedad y el seguimiento de los diferentes tratamientos reconocidos. En este sentido en la presente tesis Don Juan Ramón Ruiz Mezcua ha elaborado mediante un estudio estadístico de nomograma un factor predictivo de diferentes parámetros de rutina.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

F. GOMEZ-CASTELLANOS
BACHILLER

DNI: 16218442

Fdo.: J A DE PEDRO MORO
(fecha y firma)

D.N.I.: 7814087

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "ESTUDIO PREDICTIVO DE LA OSTEOPOROSIS", realizada por D. Juan Ramón Ruiz Mezcua, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento
14 de febrero de 1996



Fdo.: J. L. Balibrea
(fecha y firma) 21-3-96

Agradecimientos:

A los Profesores Dres. D. Fernando Gómez Castresana y D. José Antonio de Pedro Moro, por haberme ofrecido su dirección y sus acertados consejos durante la realización de esta investigación, así como el estímulo constante que representan en mi desarrollo profesional.

A los integrantes del Departamento de Cirugía del Hospital Universitario de San Carlos de Madrid, que, de una u otra forma, han colaborado en la realización de este trabajo y que en todo momento me han prestado su aliento.

Al Dr. D. Luis Baón, Director Médico de Ibermutua por su amabilidad al poner a mi disposición los medios humanos y materiales con los que se llevó a cabo la Fase Clínica de esta Tesis.

Al Dr. D. Pablo Gómez Martínez, a quién el análisis bioquímico de esta Tesis ha robado muchas horas de sus escasos momentos libres con un empeño y dedicación que ha excedido el de una simple colaboración.

Al personal del Archivo y Documentación Clínica del Hospital Universitario de San Carlos, siempre solícitas a la hora de conseguirme las historias clínicas de la Fase Documental de esta Tesis.

Al personal del Laboratorio de Análisis Clínico de Ibermutua por su desinteresada colaboración en el análisis bioquímico de esta Tesis.

Al Dr. D. Antonio de la Cuadra por su colaboración y orientación en el manejo estadístico de los datos.

A Croti, mi mujer, que ha puesto tanta ilusión como yo en esta Tesis, dedicando muchas horas en favor de esta causa, a la vez que ha sido implacable crítica de mis errores.

A Patricia y Alejandro, mis hijos, a pesar de los cuales he podido concluir esta

A mis padres

A Croti

INDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA Y PUESTA AL DÍA

- 1.1.1. CONCEPTO Y FISOPATOLOGÍA 1
Conceptos básicos - Ciclo de remodelamiento óseo - Hormona reguladora del calcio - Mediadores locales - Fisiopatología - Masa esquelética deficitaria al final del desarrollo - Edad - Déficit de estrógenos - Otros factores.

1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OSTEOPOROSIS

- 1.2.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS 20
Predicción del riesgo de fractura - Fractura vertebral - Fractura de huesos periféricos.
- 1.2.2. OSTEOPOROSIS EN LAS ENF. SISTÉMICAS 29
Diabetes mellitus - Hepatopatías crónicas - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - Artritis reumatóide - Artritis psoriásica - Espondilitis anquilosante - Lupus eritematoso sistémico - Arteritis de células gigantes - Enfermedad inflamatoria intestinal - Sarcoidosis.
- 1.2.3. OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS 46
Glucocorticoides - Anticoagulantes - Diuréticos - Agonistas de LHRH - Citostáticos - Tamoxifeno - Neurolépticos - Teofilina - Antagonistas del calcio.
- 1.2.4. OSTEOPOROSIS IND. POR TÉC. TERAPÉUTICAS . . . 54
Nutrición parenteral total - Trasplantes

1.3. POSIBILIDADES DIAGNÓSTICAS DE LA OSTEOPOROSIS

- 1.3.1. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN 57
Radiografía convencional - Radiogrametría - Densitometría - Resonancia nuclear magnética - Tomografía computadorizada cuantitativa - Ultrasonografía ósea - Histología ósea - Histomorfometría.

1.3.2. DIAGNÓSTICO POR EL LABORATORIO	73
Marcadores bioquímicos de formación ósea -	
Marcadores bioquímicos de resorción - Conclusión.	
1.4. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS	
1.4.1. PREVENCIÓN PRIMARIA	81
Actividad física - Medidas dietéticas - Tratamiento farmacológico.	
1.4.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA	94
Calcitonina - Difosfonatos - Anabolizantes - Vitamina D -	
Flúor - Paratormona - Fosfatos - Tiácidas.	
1.4.3. PREVENCIÓN TERCIARIA	112
1.5. OBJETO Y ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN	
1.5.1. JUSTIFICACION	115
1.5.2. OBJETIVOS	119
1.5.3. HIPÓTESIS	120

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. MATERIAL	121
2.1.1 HISTORIAS CLÍNICAS	122
2.1.2 RECURSOS HUMANOS	122
2.1.3 MATERIAL DE LABORATORIO	131
2.1.4 MATERIAL COMPLEMENTARIO	131
2.2. METODOLOGÍA	133
2.2.1 FASE DOCUMENTAL	133
Selección de pacientes - Diagnostico por la imagen.	
2.2.2 FASE CLÍNICA.	134
Selección de historias clínicas - Consentimiento de Ibermutua -	

Criterios de inclusión y exclusión - Parámetros analizados -

2.2.3 FICHA DE REVISIÓN	135
2.2.4 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.	137
2.2.5 CONCEPTOS ESTADÍSTICOS	137
Definiciones - Representación gráfica.	
2.2.6 EJEMPLO	142

3. RESULTADOS

3.1 RESULTADOS DE LA FASE DOCUMENTAL	149
3.1.1. ANT. CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS ACTUALES	150
3.1.2. ANALÍTICA	160
Hematología - Bioquímica - Valores anormales	
3.1.3. RADIOLOGÍA.	181
3.1.4 TRATAMIENTO.	181
Tratamiento con corticoides - Tratamiento sin corticoides.	
3.2. RESULTADOS DE LA FASE CLÍNICA	185
3.2.1 RECTAS DE REGRESIÓN.	185
3.3 ESTUDIO COMPARATIVO	
3.3.1 COMPARACIÓN CON UNA POBLACIÓN "SANA"	193
Curvas de distribución normal.	
3.3.2 COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS CON LAS RECTAS DE REGRESIÓN DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.	198
3.3.3 CONSTRUCCIÓN DEL NOMOGRAMA.	210
3.4 CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL EN LA POB. ENFERMA	213
3.4.1 EN HOMBRES	213

3.4.1 EN MUJERES	214
3.4.2 COMPARACIÓN CON LA ANALÍTICA DE LA POBLACIÓN DE LA POBLACIÓN ENFERMA	215
3.4.3 EFECTO EN EL NOMOGRAMA CGFA.	217
 4. DISCUSIÓN	 221
 5. CONCLUSIONES	 235
 6. BIBLIOGRAFÍA	 239

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Denominación	Pág.
I	Compendio de datos de la población enferma	122
II	Compendio de datos de la población de referencia	123
III	Enfermedades que aparecen con más frecuencia en los pacientes osteoporóticos estudiados	152
IV	Procesos clasificados como antecedentes que se presentan con más frecuencia	153
V	Lista de la denominación de las enfermedades actuales más frecuentes	153
VI	Enfermedades más frecuentes en pacientes osteoporóticos que han fallecido durante el estudio	154
VII	Relación de enfermedades que han padecido con menor frecuencia los enfermos fallecidos	155
VIII	Relación de enfermedades que han padecido con mayor frecuencia los enfermos fallecidos	155
IX	Lista de las enfermedades actuales diagnosticadas por RX	157
X	Lista de las enfermedades actuales diagnosticadas por RX en pacientes fallecidos	157
XI	Número de pacientes que presentan un grupo de enfermedades	159
XII	Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de hemoglobina	165
XIII	Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales en leucocitos y hematies	168
XIV	Enfermos que presentan valores anormales de hematocrito, plaquetas y v. de sedimentación	170
XV	Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de: calcio, fósforo, creatinina, Ca/Cr, glucosa, urea y proteínas totales	173
XVI	Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de: fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina, AST, ALT, LDH y OHPRL	178
XVII	Correlación de los parámetros bioquímicos en la población sana	187
XVIII	Valores de Y' para diferentes valores de X	211
XIX	Relación de hombres enfermos que fuman y/o beben	213
XX	Relación de mujeres enfermas que fuman y/o beben	213
XXI	Métodos de diagnóstico y tratamiento del Asma, EPOC y Diabetes Mellitus	224

XXII	Relación de pacientes tratados en la Unidad de Osteopatías	225
XXII	Métodos diagnósticos complementarios	226

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig.	Denominación	Pág
1	Ciclo del remodelamiento óseo	9
2	Esquema del aspecto que presenta un corte transversal de diversos componentes	9
3	Predominio de la trabeculación vertical y resalte de las plataformas	24
4	Vértebras bicóncavas por fractura	25
5	Vértebras en cuña por fractura	25
6	Vértebra cuneiforme y vértebra en "galleta"	27
7	Diferentes grados de osteoporosis (el ejemplo corresponde a un cuerpo vertebral)	61
8	Densitometría de columna lumbar	64
9	Densitometría de cuello femoral	64
10	Polígonos de frecuencias de la población enferma	128
11	Curva de distribución normal de la población enferma	129
12	Histograma de edades de la población enferma	130
13	Ficha de revisión	136
14	Histograma de frecuencias	144
15	Curva de distribución normal	145
16	Ejemplo de regresión lineal	146
17	Ejemplo de regresión lineal múltiple	147
18	Frecuencia con que aparecen los distintos grupos	161
19	Distribución de los puntos <i>hemoglobina-hematocrito</i>	186
20	Distribución de los puntos <i>glucosa-fosfatasa alcalina</i> .	186
21	Recta de regresión en la pareja calcio-AST	190
22	Recta de regresión para la pareja fosfatasa alcalina-AST	190
23	Recta de regresión para la pareja glucosa-AST	191
24	AST	194
25	Calcio	194
26	Creatinina	195
27	Fosfatasa alcalina	195
28	Fósforo	196
29	Glucosa	196
30	Hematíes	197

31	Hematocrito	197
32	Hemoglobina	198
33	Leucocitos	198
34	Parejas de parámetros de <i>población sana</i> sobre <i>su recta de regresión</i> (fósforo-creatinina)	200
35	Parejas de parámetros de <i>población enferma</i> con recta de regresión de población sana (fósforo-creatinina)	200
36	Parejas de parámetros de <i>población sana</i> sobre <i>su recta de regresión</i> (Calcio - AST)	200
37	Parejas de parámetros de <i>población enferma</i> con recta de regresión de población sana (Calcio - AST)	200
38	Parejas de parámetros de <i>población sana</i> sobre <i>su recta de regresión</i> (Fosfatasa alcalina - AST)	201
39	Parejas de parámetros de <i>población enferma</i> con recta de regresión de población sana (Fosfatasa alcalina - AST)	201
40	Parejas de parámetros de <i>población sana</i> sobre <i>su recta de regresión</i> (Glucosa - AST)	201
41	Parejas de parámetros de <i>población enferma</i> con recta de regresión de población sana (Glucosa - AST)	201
42	Nomograma para determinar la posibilidad de osteoporosis.	205
43	Individuo claramente osteoporósico	206
44	Individuo posiblemente osteoporósico	207
45	Individuo claramente sano	208
46	Individuo sano pero con tendencia a osteoporósico	209
47	Gráfico $Y'=A+BX$	211
48	Gráfico $Z=Y/Y'$	212
49	Efecto de beber y fumar en la población enferma	219

1. INTRODUCCIÓN

1.1 IMPORTANCIA Y PUESTA AL DÍA

1.1.1 CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS Y FISIOPATOLOGÍA

1.1.1.1 Conceptos básicos

Aunque se sabe que la osteoporosis ha afectado al esqueleto humano desde épocas prehistóricas, no adquiere rasgos de entidad clínica hasta mediados del siglo actual, en que Albright y col., en 1940, la describen [5]. Pommer, en 1885, ya había diferenciado histológicamente la osteomalacia de la osteoporosis [334].

En 1597, Marcellus Donatus realiza interesantes alusiones de la osteoporosis tal y como hoy la consideramos. Una de las más perfectas descripciones, es la efectuada por Verney en su libro "Traité des Maladies des Os", editado en 1751; en él se indica cómo la biconcavidad vertebral es consecuencia de la invasión del cuerpo vertebral por el disco intervertebral (que hoy en día consideramos como nódulo de Schmorl), y hace referencia también a la aumentada cifosis y a la debilidad del hueso [193].

En el siglo XIX, Sir Astley Cooper indica que el aumento de las fracturas de fémur en los ancianos es consecuencia de la fragilidad de sus huesos [14]. En 1948, Klotz y Voisin [182] comentan en un trabajo la presencia de osteoporosis en el hombre de edad senil, que denominan osteoporosis de la andropausia, haciendo paralelismo con la descripción de la osteoporosis postmenopáusica hecha por Albright y cols. [6] y remarcando así la influencia de la deficiencia hormonal como causa de la enfermedad. Anderson en 1950, es el primero en recopilar los 289 casos de osteoporosis aparecidos en la literatura médica hasta ese momento [10]. A partir de esas fechas comienzan a aparecer en todo el mundo numerosos trabajos sobre la osteoporosis y se emiten numerosas teorías etiopatogénicas. Pero, a pesar de todo, hay que destacar el desconocimiento y/o la poca importancia que el médico en general le da a la enfermedad. En este sentido, es muy demostrativo el estudio de Tobis, indicando que de más de 13.000 enfermos ingresados en el Montefiore Hospital de Nueva York, sólo se diagnosticaron de osteoporosis un 0.3% cuando la incidencia real de la enfermedad es superior al 25% [328].

La falta de acuerdo sobre el significado de los términos "osteoporosis" y "osteopenia" motiva una gran confusión que repercute negativamente en la racionalización de la práctica clínica. Para unos la osteoporosis (OP) es la disminución de la masa ósea por unidad de volumen, en relación con la que se considera normal para una determinada edad, sexo y raza, manteniéndose inalterada la estructura orgánica y el contenido mineral; esta situación se acompaña de un aumento de la fragilidad ósea y, como consecuencia, de un aumento del riesgo de fractura. Para otros esta denominación debería reservarse para los casos en que, además, hay manifestaciones clínicas por fracturas; a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) sin fracturas la denominan osteopenia. En clínica se dan otras situaciones en que una alteración biológica constituye un factor de riesgo de una enfermedad. Cuando en un hipertenso aparece un accidente vascular, no por ello deja de ser hipertenso; un hiperuricémico no deja de serlo porque tenga un ataque de gota, y un hipercolesterolémico continúa siéndolo a pesar de que aparezcan síntomas de arteriosclerosis. Si adoptamos la denominación primera (osteopenia y osteoporosis) aceptamos implícitamente que una persona que tiene osteopenia deja de tenerla en el momento en que aparece una fractura y entonces pasa a tener osteoporosis. Consideramos que la denominación segunda (osteoporosis y osteoporosis con fractura) es más realista y se inscribe en la norma habitual de otras situaciones similares.

Asumiendo la denominación de osteoporosis como una disminución de la **densidad mineral ósea** normal, es necesario establecer los límites de la normalidad. En la actualidad los valores de densidad mineral ósea deben establecerse en función de la densitometría. Mediante la densitometría fotónica dual se mide la densidad mineral ósea en g/cm^2 . Los valores máximos se obtienen entre los 20 y los 40 años; el promedio es superior en el hombre que en la mujer y a partir de los 45 a 50 años se observa una disminución progresiva, más acentuada en la mujer que en el hombre. Asimismo, la densidad mineral ósea es mayor en la raza negra que en la blanca [332] y menor en los países desarrollados que en poblaciones o comunidades con un nivel de vida inferior [56].

La interpretación de una medida requiere un estándar apropiado de normalidad. Hasta ahora los valores de normalidad o de referencia se han obtenido de estudios realizados en EE.UU. o en otros países de Europa. En España se realizaron dos estudios de la población con densitometría fotónica dual con fuente de gadolinio [255,71]. Actualmente ya disponemos de los datos obtenidos a partir de un estudio epidemiológico con densitometría fotónica dual

con fuente de rayos X realizado en las distintas comunidades autónomas. Los valores normales se sitúan entre dos desviaciones estándar por encima y por debajo de la media.

La Osteoporosis se define hoy como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por pérdida de masa ósea y alteración de la microarquitectura del tejido óseo, que ocasiona un aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad para las fracturas. La medida de la masa ósea es hoy el método más fiable para evaluar el riesgo de la osteoporosis [140].

Si extrapolamos datos que estiman en un 33% las mujeres y en un 11,9% los varones de más de 20 años que tienen osteoporosis en columna vertebral y radio, en España, el número de personas con Osteoporosis sobrepasaría los tres millones [124].

Los estudios de cuantificación de la masa ósea, han demostrado que su disminución es el factor de riesgo, más importante en la patogenia de las fracturas de los huesos largos, y en menor medida de las vértebras en la osteoporosis; ésta está determinada, por una parte, por un factor multicausal, como es el riesgo de caída, y, por otra parte, por la cantidad y calidad de la masa ósea.

Clásicamente se ha venido clasificando la osteoporosis en primaria y secundaria. Esta diferenciación rutinaria no puede sustentarse con los conocimientos actuales sobre osteoporosis. En la mayor parte de los casos que se incluyen en la forma primaria, es posible detectar uno o varios factores, que la experiencia ha demostrado que se asocian a la osteoporosis. Parece poco razonable considerar como primaria la osteoporosis en que prevalece un factor muy concreto, cual es el hipoestrogenismo que se produce en la menopausia. Cada vez va adquiriendo más consistencia la teoría de la heterogeneidad de la osteoporosis a la que se puede llegar por una o varias causas y desde el punto de vista práctico es importante averiguar en cada caso la incidencia relativa de los distintos factores etiopatogénicos. La osteoporosis es rara en el adulto antes de los 50 años (osteoporosis idiopática del adulto joven) y excepcional en el niño (osteoporosis juvenil).

Por ello suelen describirse dos tipos de osteoporosis: tanto en la a) **Osteoporosis Postmenopáusica** (Tipo I), como en la b) **Osteoporosis Senil** (Tipo II), existe un desequilibrio entre los procesos de formación y reabsorción ósea a favor de ésta última. En la Osteoporosis Postmenopáusica la base sería una reabsorción ósea excesiva, secundaria al

déficit de estrógenos, llegándose a perder en los primeros años de vida postmenopáusica un 2-3% anual de la masa ósea, frente al 1% anual de los varones de la misma edad. En la osteoporosis Senil, el desequilibrio obedece a una menor formación de hueso como combinación de factores intestinales, endócrinos y primitivamente óseos.

En 1983 Riggs y Melton, diferenciaron dos tipos de osteoporosis, a partir de la epidemiología de las diferentes localizaciones de las fracturas por osteoporosis. En posteriores publicaciones [285,286] han establecido una hipótesis etiopatogénica que, si bien contiene algunos puntos no validados y otros sujetos a controversia ofrece una visión global clarificadora. En primer lugar proponen, la substitución de las denominaciones de osteoporosis postmenopáusica y senil por las de osteoporosis tipo I y tipo II, respectivamente.

La **osteoporosis tipo I** (postmenopáusica) se caracteriza por manifestarse entre 15 y 20 años después de la aparición de la menopausia y por el predominio en el hueso trabecular de la aceleración de la pérdida ósea (tres veces superior al normal, mientras que en el hueso compacto sólo es ligeramente superior). Como consecuencia, las fracturas son más frecuentes en las zonas del esqueleto donde predomina el hueso trabecular, como las vértebras, el extremo distal del radio y el tobillo. La pérdida ósea está en relación con el déficit estrogénico, que se acompaña de un aumento de resorción que es más acentuada durante los 4 a 8 años que siguen a la menopausia. El paso de calcio óseo a la sangre inhibe la actividad paratiroidea. En el hombre este tipo de osteoporosis es raro y podría estar en relación con la disminución de secreción de andrógenos; la proporción entre mujeres y hombres es de 6 a 1.

La **osteoporosis tipo II** (senil) se manifiesta predominantemente a partir de los 70 años; se da en proporción similar en el hueso trabecular y en el hueso compacto, y la pérdida se produce de forma lineal. Las fracturas predominan en las vértebras, en el cuello de fémur, en el extremo proximal del húmero, en la tibia y en la pelvis. La pérdida ósea se relaciona con dos factores: déficit funcional osteoblástico y disminución de la absorción de calcio. Al propio tiempo se produciría un déficit de absorción de vitamina D y un aumento de la actividad paratiroidea. Las fracturas también predominan en la mujer, pero en una proporción mucho menor (2:1).

De acuerdo con esta hipótesis, el remodelado sería alto en la osteoporosis de tipo I y bajo en el tipo II. No obstante, sorprende que los estudios histomorfométricos indiquen que en la osteoporosis tipo I hay un recambio alto en el 25% de los casos normal en el 45% y bajo en el 30%; Riggs y Melton [286] creen que esta discordancia es sólo aparente, ya que los que tienen recambio bajo pueden haber pasado por una fase previa de recambio acelerado.

Si bien la edad avanzada y la menopausia son los factores más importantes en el determinismo de la osteoporosis, es evidente que influyen otros factores. Riggs y Melton [286] han propuesto una ecuación que resume bien el concepto de heterogeneidad de la osteoporosis:

$$y = I - (a_1 t_1 + a_2 t_2 + a_3 t_3)$$

en la que y es la densidad mineral ósea a cualquier edad después de haber alcanzado el valor máximo en la tercera década de vida; I es este valor máximo; a_1 , representa la velocidad de pérdida ósea por la edad, a_2 la debida a la menopausia y a_3 la debida a otros factores circunstanciales que pueden aparecer esporádicamente; t_1 , t_2 y t_3 indican el tiempo que dura cada uno de estos factores, respectivamente.

En algunas mujeres habría una exageración o prolongación de la fase de aceleración de pérdida ósea y éstas serían las que tendrían osteoporosis del tipo I. Ya que todas las mujeres postmenopáusicas presentan deficiencia de estrógeno, y sólo entre el 10 y el 20% desarrollan osteoporosis, deben influir en la misma otros factores [284], que podrían ser: un capital óseo previo bajo, concentraciones séricas de estrógenos más bajas de lo normal, factores adicionales que se suman al efecto resorptivo de los estrógenos, o incapacidad para compensar la pérdida aumentando la formación. En la osteoporosis de tipo II también deben influir otros factores además de la edad; es evidente que incluso individuos que alcanzan los 80 ó 90 años no necesariamente tienen una densidad mineral ósea por debajo del umbral de fractura. Entre los factores conocidos están el "capital óseo" bajo, la pérdida exagerada en la menopausia y diversos factores circunstanciales. En ambos tipos es seguro que influyen otros factores que actualmente están fuera de nuestras previsiones.

Entre la heterogeneidad de los factores etiológicos en la ecuación de Riggs y Melton se incluyen la densidad mineral ósea máxima en la tercera década de la vida, la pérdida rela-

cionada con la edad, la secundaria al hipoestrogenismo y otros factores circunstanciales. Todos ellos serán considerados a continuación.

Ha quedado demostrado en varios estudios [73,282] que la pérdida de hueso no resulta primariamente de una disminución de la formación ósea, sino del aumento del remodelamiento óseo. El remodelamiento óseo se hace al nivel de lo que se han venido en llamar **unidades de remodelación ósea (URO)** [73], en las que el hueso es primariamente destruido, llenándose posteriormente la cavidad formada por nuevo hueso. Si la formación ósea no se iguala a la resorción se produce un desbalance de remodelación. Es probable que al aumentar la edad la resorción ósea sea mayor que la formación en el ámbito de las URO, lo que conduciría a un aumento del remodelamiento óseo. Por otra parte, la función osteoformadora del osteoblasto disminuye con la edad, lo que se demuestra por la disminución del paquete trabecular de osteoformación [191].

Metabolismo óseo

Composición del hueso

El hueso es un tejido conectivo especializado compuesto por una matriz extracelular, un componente mineral inorgánico y un conjunto de células de origen mesenquimal. En el esqueleto adulto, el 80 % del volumen óseo corresponde a hueso compacto y el 20% restante a hueso esponjoso.

La matriz inorgánica u osteoide está constituida en un 90% por fibras colágenas del hueso, con dos cadenas α_1 y una α_2 , son de tipo I como las de la piel, los tendones, las paredes vasculares y tracto gastrointestinal, pero se distinguen de las demás por su capacidad para retener mineral. La disposición de las fibras colágenas permite clasificar el tejido óseo en un tipo maduro o laminar y en otro inmaduro o plexiforme. El tejido óseo maduro constituye la mayor parte del esqueleto adulto y se caracteriza por su disposición ordenada, en láminas paralelas, de las fibras colágenas de la matriz. El hueso plexiforme, con menor densidad mineral, se caracteriza por una disposición desordenada de las fibras.

La matriz no colágena, con una estructura compleja y solo parcialmente conocida, está constituida por proteoglicanos y varias fosfoproteínas, las cuales son imprescindibles para la precipitación del componente mineral.

El 99 % del calcio y el 85 % del fósforo corporales se hallan en el hueso. En condiciones normales, calcio y fósforo se absorben en intestino, pasan a la sangre y se eliminan fundamentalmente por orina. A través del medio extracelular se produce un intercambio de estos iones con las células y sobre todo con el mineral óseo.

En el hueso maduro, el 99 % del volumen de la masa ósea contiene depósitos de fosfato cálcico. La mayor parte del mineral adopta la forma de cristales de hidroxiapatito, aunque hay otras formas de cristalización inmaduras de importancia en las primeras fases de la mineralización y en los tejidos parcialmente mineralizados. El 1 % restante no presenta depósitos de sales minerales y se llama osteoide.

Las células específicamente óseas son el osteoclasto, el osteoblasto y el osteocito. Los osteoclastos son los responsables de la resorción del hueso, originadas en el proceso de diferenciación de sus células precursoras, los preosteoclastos que a su vez proceden del sistema mononuclear fagocítico [250]. Los osteoblastos, son los responsables de la formación de la sustancia osteoide y participan, además, en los fenómenos de mineralización; derivan de los preosteoblastos y éstos de las células medulares de estirpe fibroblástica [250]; la mayoría de ellos acaban encerrados en el osteoide que fabrican y se convierten en osteocitos. Los osteocitos son células que ocupan las lagunas situadas en el interior de la sustancia ósea, al principio osteoide, después mineralizada y cuyos márgenes son asientos de cambios de mineralización.

1.1.1.2 Ciclo de remodelado óseo

El mecanismo básico implicado en la biología del hueso esencial para la reparación ósea y de la regulación de la homeostasis del calcio, en la cual el esqueleto actúa como reservorio.

El ciclo de remodelamiento óseo, que comienza con la activación de los osteoclastos para resorber hueso y termina con la formación de nuevo hueso controlada por los osteoclastos,

dura aproximadamente cien días. En cualquier momento de la vida existen alrededor de dos millones de unidades de remodelado óseo activo en el esqueleto humano. La tasa de renovación para todo el esqueleto humano. La tasa de renovación para todo el esqueleto es de un 8% al año, aproximadamente del 4% del hueso cortical y del 20% del hueso trabecular.

Dado que el hueso es un órgano vivo, el uso de sustancias circulantes como "marcadores biológicos" debería ser posible.

Actualmente se acepta que el primer paso en el remodelado óseo debe ser la **activación de la resorción ósea** (figura 1), esto probablemente implica a los osteoblastos en reposo o a las células de revestimiento, así como también a los precursores de los osteoclastos.

Los cultivos celulares combinados de osteoblastos y osteoclastos son sensibles a los estimuladores de la resorción, y el medio acondicionado por osteoblastos activados también puede estimular los osteoclastos. Sin embargo, no se ha identificado el mediador específico.

En la **fase de resorción**, los osteoclastos destruyen hueso actuando sobre los Canales de HAVERS en el hueso cortical (figura 2) o Lagunas de HOWSHIP en el hueso trabecular, como se indica en la figura 1.

Después de la resorción osteoclástica se inicia la **fase inversión**, donde en las lagunas de Howship se forma la línea de cemento que debilita el límite de la resorción y el lugar de formación de hueso nuevo. Dicho proceso se efectúa a través de células mononucleares que probablemente son de tipo monocito-macrófago.

Después de ello, los precursores de los osteoblastos emigran a la superficie del hueso y depositan matriz nueva en la **fase de formación** [280].

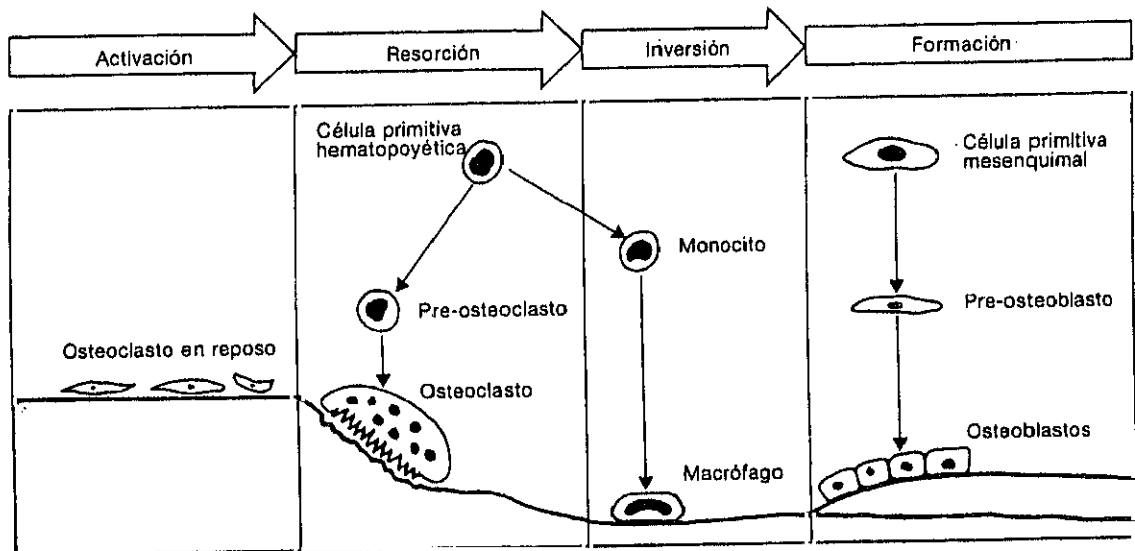


Figura 1. Ciclo del remodelamiento óseo. El primer paso es la *activación* (implica a los osteoblastos en reposo y a los precursores de los osteoblastos); en la fase de *resorción* los osteoblastos destruyen hueso produciendo las lagunas de Howship en el hueso trabecular o canales de Haver en el hueso cortical; en la fase de *inversión* se forma la línea de cemento que delimita el lugar de formación del hueso nuevo. Finalmente los precursores de los osteoblastos emigran a la superficie del hueso y depositan matriz nueva en la fase de formación.

1.1.1.3 Hormonas reguladoras del calcio

Se han producido nuevos e importantes avances en el conocimiento del papel de las hormonas reguladoras del calcio en el metabolismo óseo.

Paratormona (PTH): Se ha observado el efecto anabólico de dosis bajas de PTH. Se ha demostrado que la PTH aumenta la producción de factor β transformador del crecimiento (FTB).

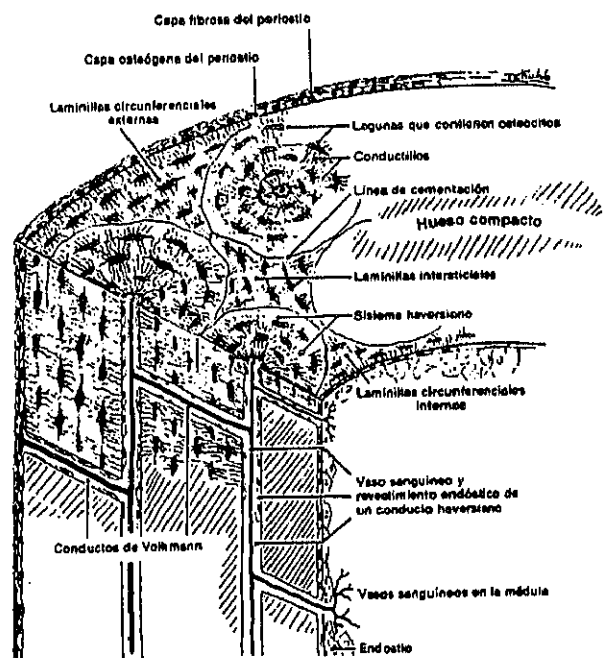


Figura 2. Esquema en tres dimensiones del aspecto que presenta un corte transversal de diversos componentes que constituyen la corteza de la diáfisis de un hueso largo.

Un aumento de la PTH relacionado con la edad podría ser el responsable del aumento de la resorción en las personas de edad avanzada.

1,25(OH)₂D₃: Aunque los niveles disminuidos de 1,25 (OH)₂D₃ han sido implicados en la patogénesis de la osteoporosis, es probable que esto esté más relacionado con los efectos sobre el intestino (al actuar sobre la absorción intestinal del calcio) que con los efectos sobre el hueso.

En estudios recientes se ha demostrado que dicha vitamina produce diferenciación de los precursores de los macrófagos y aumenta la formación de células con fenotipo osteoclástico en cultivos de médula ósea [201].

Calcitonina: Está demostrado el efecto inhibitorio directo de la misma sobre los osteoclastos en células aisladas. Esta inhibición parece ser transitoria.

El otro péptido de transcripción, el **péptido relacionado genéticamente con la calcitonina (PRGC)** se trata de un débil inhibidor de la resorción.

Se han producido también importantes avances en el conocimiento de la acción de otras hormonas sistémicas que regulan el crecimiento del esqueleto.

Somatomedina C o factor 1 del crecimiento parecido a la insulina (FCI.1): Se ha demostrado que el FCI.1 tiene efectos locales sobre la replicación y la función de diferenciación celular ósea y que dicha hormona está producida en cartílago, hueso, así como en otros tejidos conectivos. Probablemente esta producción local se encuentra bajo control de la hormona de crecimiento.

1.1.1.4 Mediadores locales

Probablemente, el mayor número de nuevas observaciones acerca de la regulación esquelética se ha producido en el contexto de los mediadores locales.

Prostaglandinas(PG): El principal prostenoide del hueso, la prostaglandina E₂, tiene un efecto bifásico, un efecto inicial inhibitorio sobre los osteoclastos y pasadas 12 a 14 horas los prostenoides aumentan la resorción ósea.

Factores activadores de los osteoclastos (ARO): Recientemente se ha identificado dicho ARO como **hidroxiurea β (IL-1 β)**. Así mismo existen otros potentes estimuladores de la resorción ósea como la **hidroxiurea α (IL-1 α)**, el **FTC α** y el **FTC β** .

Péptido relacionado con la paratormona (Pr PTH): Producido por tumores, ocasiona la hipercalcemia tumoral de los procesos malignos [232].

El conjunto de osteoblastos y osteoclastos que de manera coordinada actúan sobre una misma superficie ósea para su remodelación, recibe el nombre de **Unidad de remodelado óseo**. El nuevo segmento de tejido óseo resultante se llama **Unidad estructural ósea**. El límite entre el hueso preexistente y la nueva unidad estructural es identificable morfológicamente por una línea ondulada que recibe el nombre de **superficie de inversión o cementación**. El volumen de hueso que es sustituido por otro nuevo por unidad de tiempo se conoce como **recambio o turnover óseo**. La diferencia entre hueso formado y reabsorbido se llama **balance óseo**. Los osteoblastos sintetizan una cantidad de hueso semejante a la previamente destruida por los osteoclastos; este fenómeno de coordinación celular se denomina **acoplamiento**. Si la resorción y la formación son iguales el balance es cero y, por tanto, el volumen óseo no variará en función del tiempo. Si el volumen de hueso formado es inferior al de hueso reabsorbido, el balance será negativo, y el caso contrario será positivo [109].

El capital de masa ósea se adquiere a lo largo de la vida, en las primeras décadas, alcanzando su máximo nivel o **pico de masa óseo** entre los 20 y 35 años, a partir de entonces va disminuyendo lentamente un 0,2%, acelerándose esta pérdida en las mujeres después de la menopausia hasta un 3%. Este pico de masa viene determinado por factores genéticos, hormonales, nutricionales, mecánicos (ejercicio físico) y se ve reducido tanto en circunstancias fisiológicas (menopausia, envejecimiento), como patológicas (inmovilización prolongada, enfermedades, determinados tratamientos médicos osteopenizantes, etc.).

En muchos casos esta reducción de masa ósea no tendrá repercusión significativa, bien porque el punto de partida sea suficientemente elevado, o bien porque el hueso no llegue a verse sometido a sobrecargas superiores a su resistencia. La pérdida de hueso fisiológico puede situarse alrededor del 20%. Esta pérdida se acentúa en pacientes con Osteoporosis,

afectando más al hueso trabecular que al cortical; pero en otras situaciones, la disminución de la masa ósea conllevará una mayor facilidad para la fractura.

Aunque el pico de masa ósea vertebral ya se ha conseguido pocos años después de la pubertad, otras zonas del esqueleto consiguen el pico de masa ósea más tarde. Esto se aplica para el antebrazo y cuello femoral. En ambos lugares, la masa ósea puede seguir aumentando hasta después de los 20 años, en el radio incluso entre los 25 años y la edad de la menopausia, en la misma época que en el cuello femoral y eventualmente también en la columna lumbar ya disminuye [68,119]. Por ello, la necesidad concreta de ingerir calcio no solo caracteriza a la pubertad y la adolescencia, sino eventualmente también a la primera parte de la vida adulta [210].

Sin embargo, es preciso señalar que este aumento adicional de la masa ósea durante la primera época de la vida adulta, también depende de la actividad física, quizá incluso más que de la ingesta de calcio. El ejercicio físico estimula el desarrollo de la masa ósea, como lo pone de manifiesto una correlación muy positiva entre el tiempo dedicado al mismo y la densidad ósea en los niños [310] y la mayor densidad ósea medida en los atletas. Puesto que el ejercicio físico suele ir unido a una alimentación sana e incluso a una ingesta elevada de calcio, se puede asumir que el incremento adicional de la masa ósea durante la primera parte de la vida adulta depende tanto de la nutrición como del ejercicio físico.

1.1.1.5 Fisiopatología de la osteoporosis

Entre los factores de riesgo desencadenantes de la Osteoporosis se pueden encontrar:

Genéticos: La mujer de raza blanca y asiática con historia familiar de Osteoporosis.

Nutricionales: Tanto la ingesta elevada de alcohol de forma crónica como la ingesta pobre de aquellos alimentos que contengan calcio y las dietas ricas en proteínas.

Estilo de vida: Tabaquismo y vida sedentaria.

Endócrinos: Menopausia como se estudiará y la delgadez.

Los factores comúnmente asociados con osteopenia y/o síndrome osteoporótico son:.

Genéticos

- Etnias blanca o asiática
- Historia positiva familiar
- Constitución corporal pequeña (menor de 58 kg)
- Estilo de vida
- Fumador
- Inactividad
- Nuliparidad
- Ejercicio excesivo (produciendo amenorrea)
- Menopausia natural temprana
- Menarquía tardía

Factores nutritivos

- Intolerancia láctea
- Ingesta prolongada baja en calcio en la dieta
- Dieta vegetariana
- Ingesta excesiva alcohólica
- Ingesta hiperproteica
- Alteraciones médicas
- Anorexia nerviosa
- Tirotoxicosis
- Hiperparatiroidismo
- Síndrome de Cushing
- Diabetes tipo I
- Alteraciones funcionales gastrointestinales y hepatobiliares
- Osteogénesis imperfecta oculta
- Mastocitosis
- Artritis reumatoide
- Osteoporosis transitoria
- Nutrición parenteral prolongada
- Prolactinoma
- Anemia hemolítica
- Drogas

Terapia tiroidea sustitutiva

Glucocorticoides

Anticoagulantes

Terapia crónica con litio

Quimioterapia (Cáncer de mama o linfoma)

Terapia agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina

Anticonvulsivantes

Uso crónico de fosfatos antiácidos

Prolongado uso de tetraciclinas*

Calciuria producida por diuréticos*

Derivados fenotiacínicos*

Ciclosporina A*

* Aún no han sido asociados con pérdida de masa ósea en humanos, aunque se identificaron como tóxicos óseos en animales o como inductores de calciuria y /o mal absorción de calcio en humanos.

1.1.1.6 Masa esquelética deficitaria al final del desarrollo

El pico de máxima densidad mineral ósea que se alcanza en la tercera década de la vida es un factor determinante de la misma para el resto de la vida. Los individuos cuya masa ósea no alcanza el nivel normal al final del período del desarrollo tienen una mayor predisposición a padecer osteoporosis y fracturas a partir de los 50 años. Así pues, cada individuo tendría un "capital óseo" al final del desarrollo que determinaría su estado patológico o normal en la vejez. Este "capital" óseo depende de factores genéticos [257], étnicos (los negros tienen una masa ósea mayor que los blancos) [1]: incluso, en el momento de máxima densidad mineral ósea, alimentarios y físicos. El ejercicio físico y el aporte cálcico suficiente en el niño y en el adolescente contribuyen a alcanzar un pico más alto de masa ósea. Parece que los factores ambientales, interactuando entre sí, suman sus efectos para determinar el grado en que el genotipo de densidad ósea se manifiesta [107]. El entrenamiento físico intenso durante la niñez motiva un retraso de la pubertad y amenorrea primaria [107]; ello tiene consecuencias sobre la densidad mineral ósea y sobre la maduración esquelética.

1.1.1.7 Edad

La densidad mineral ósea empieza a disminuir gradualmente durante la cuarta década. En el hombre la disminución es lineal a partir de esta edad; en la mujer hay, además, una aceleración en el período inmediatamente posterior a la menopausia. Así pues en la mujer influyen dos factores fisiológicos en la disminución de la densidad mineral ósea; en el hombre sólo uno. Esto sucede en toda la población pero es evidente que sólo una relativamente pequeña proporción tendrá osteoporosis será aquella en que la pérdida por la menopausia y la edad sea superior a la normal o que sobre estos factores normales se añada algún otro factor esporádico. Se cree que la pérdida ósea debida a la menopausia es debida a un aumento de la resorción. La pérdida debida a la edad estaría en relación con una disminución de la formación.

La función renal, medida por el aclaramiento de creatinina, disminuye con la edad [292]. También disminuye la vitamina $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ circulante, aunque no se sabe si ello está en relación con la insuficiencia renal [37]. Por otra parte, la disminución de la función renal se acompaña y al parecer provoca niveles elevados de parathormona; este factor sería determinante de la resorción ósea en sujetos de edad avanzada.

1.1.1.8 Déficit de estrógenos

Con el advenimiento de la menopausia la producción de estrona y estradiol disminuye a menos del 33 % y del 10 %, respectivamente, en relación con la de la época premenopáusica [312]. En muchas mujeres la disminución de la secreción de estrógenos es un fenómeno progresivo que se inicia antes del último período menstrual, en algunas hasta unos cuatro años antes. Está perfectamente comprobado que el déficit de estrógenos se acompaña de una aceleración de la pérdida de hueso tanto cortical como trabecular. El exceso de pérdida atribuida a la menopausia puede ser de 10 a 15 % para el esqueleto apendicular y del 15 al 20 % en el esqueleto axial [7]. En la mujer el número de años transcurridos después del inicio de la menopausia es un factor determinante de la masa ósea, más importante que la edad cronológica [7]. La influencia del déficit estrogénico como causa de osteoporosis es aún más evidente en la menopausia quirúrgica por ooforectomía [3]. Recientemente se ha objetivado un hecho que pone de manifiesto, aún más, la influencia del déficit estrogénico en la

osteoporosis. Así mismo el ejercicio físico intenso en atletas jóvenes como son las corredoras de fondo produce amenorrea que se acompaña de pérdida de masa ósea [87]. En la mujer amenorreica de cualquier origen (hipotalámica o primaria) hay una pérdida trabecular del 20 al 30% respecto a los controles [41].

Algunos mecanismos indirectos pueden explicar la osteoporosis producida por déficit estrogénico. Normalmente los estrógenos protegen al hueso de la acción resortiva de la PTH; al faltar esta protección aumentaría la resorción ósea. Por otra parte los estrógenos estimulan la secreción de calcitonina; el déficit de estrógenos frenaría la acción inhibidora de la resorción, que realiza esta última. Si bien [46] ya no hay necesidad de buscar una acción indirecta para justificar el efecto de los estrógenos sobre el hueso, porque se han hallado receptores de los mismos en las células de la línea osteoblástica.

Las observaciones in vivo sugieren que los estrógenos reducen la activación de nuevas zonas de remodelado e inhiben el reclutamiento y la función del osteoclasto. Si el osteoblasto es la célula que responde al estrógeno hay que admitir que un segundo mensajero, presumiblemente sintetizado y liberado por los osteoblastos, controla la acción de los osteoclastos.

En la mujer postmenopáusica hay una primera fase de 4 a 8 años de duración en que se produce una aceleración de la pérdida que se estima en un 2 a 3% cada año; después la pérdida es más lenta y está en relación con la edad.

1.1.1.9 Otros factores

La teoría del déficit de **aporte cálcico** como causa de osteoporosis es comprensible y sugestiva. En la actualidad hay un acuerdo casi total en que el aporte suficiente de calcio es necesario para el crecimiento y la consolidación del esqueleto en el niño y en el adolescente; se acepta que la disminución del aporte antes de los 20 años determina que el pico de densidad mineral ósea alcanzada sea bajo, lo cual es un condicionante de la aparición de osteoporosis y de fracturas en la menopausia y en la vejez [298]. Esta puede ser la explicación de un hecho observado en Yugoslavia: se estudió la masa ósea en jóvenes residentes en dos distritos; en uno de ellos la ingesta de calcio era unas 200 veces mayor que

en el otro; en el primero sus habitantes tenían una masa ósea significativamente más elevada y una incidencia menor de fracturas [211].

La influencia del consumo de calcio en la dieta del adulto, e incluso en la mujer postmenopáusica, en relación con la densidad mineral ósea es menos evidente. Se ha afirmado que en los ancianos y en los osteoporóticos hay disminución del aporte y/o de la absorción de calcio, que podría ser debida a la falta de secreción de 1,25 dihidroxivitamina D₃ [112]. Según el esquema de Riggs y Melton este déficit de aporte sería la causa de la pérdida ósea con la edad y se puede aceptar la hipótesis de que la osteoporosis tipo II podría ser debida a que dicho aporte estaría disminuido por debajo de los niveles fisiológicos.

La existencia de una relación entre **actividad física** y masa ósea hay varios hechos que la demuestran. Los enfermos que se ven obligados a guardar reposo prolongado en cama, los afectados de enfermedades neurológicas paralizantes, los voluntarios que han permanecido encamados durante largos períodos de tiempo y los astronautas que escapan a la fuerza de la gravedad pierden masa ósea en mayor cantidad o con mayor rapidez que los no sujetos a estas condiciones. Por el contrario, la actividad física incrementa la densidad mineral ósea, en especial del hueso trabecular [62]. Los atletas tienen una densidad mineral ósea superior a la de las personas que hacen vida sedentaria [37]. El ejercicio tiene un efecto local; en los tenistas aumenta la densidad mineral ósea en la muñeca del lado dominante, en los corredores de fondo en el calcáneo y en los corredores y remeros en la columna lumbar. Con el ejercicio muscular aumenta la osteocalcina sérica, la 1,25 (OH)₂D₃ y el AMP cíclico que indican un aumento de osteogénesis y de la absorción de calcio [28].

Hay que recordar, sin embargo, que el ejercicio excesivo en la mujer joven puede provocar pérdida de masa ósea, a través de la hipofunción ovárica, lo cual demuestra que la influencia del déficit hormonal como factor de pérdida de masa ósea no se compensa con el efecto positivo del ejercicio. El ejercicio puede activar la función del eje hipotálamo-pituitaria-ovario, lo cual motiva un déficit de estrógenos. La amenorrea se produce en corredoras de fondo pero no en "sprinters" [104]; entre las mujeres que corren 32 km por semana hay un 20% de amenorreicas; entre las que corren 128 km por semana hay un 50%. Al reaparecer la menstruación, se gana hueso de nuevo.

El **alcohol**, otro de los factores que actúan sobre la masa ósea, ingerido de manera excesiva regular produce una mala absorción del calcio [314], con aumento de la reabsorción ósea y disminución de la masa ósea. Para algunos autores, el alcohol ocasiona una inhibición osteoblástica adicional.

Además, al alcoholismo se le suele asociar **malnutrición**, que constituye una causa adicional de osteoporosis. Determina también caídas en personas osteoporóticas con mayor incidencia de fracturas, motivo por el que se acuñó en el Reino Unido el termino de "bebedor apaleado".

El **café** puede incrementar la perdida urinaria y fecal de calcio, aunque este efecto es cuantitativamente poco importante

El **hábito tabáquico** disminuye la densidad mineral ósea y facilita la aparición de fracturas. En un estudio de 72 mujeres entre 40 y 50 años con osteoporosis y fracturas, se halló que dos tercios de ellas eran grandes fumadoras, mientras que lo eran sólo dos quintos en una serie control y un tercio en mujeres con fractura vertebral postraumática [64]. En 80 mujeres de la misma edad, las fumadoras habían perdido más hueso cortical que las no fumadoras, pero esta diferencia no era significativa si se comparaban grupos de obesas. De acuerdo con el papel protector que tiene la obesidad en la osteoporosis, McMahon y cols. [202] han hallado niveles urinarios de estrógenos más bajos en mujeres premenopáusicas fumadoras que en no fumadoras. Se ha sugerido que el mayor riesgo en las fumadoras se debe a un aumento del metabolismo hepático de los estrógenos que disminuye su nivel en sangre [163]. El hábito de fumar se ha asociado a la menopausia precoz, presumiblemente debido a disminución de los niveles de estrógenos, si bien no puede descartarse que el efecto sea directo sobre el hueso ya que el tabaquismo es también un factor de riesgo en el hombre. La densidad mineral ósea del fémur está disminuida en las fumadoras al llegar a la menopausia pero no influyen en la pérdida ósea postmenopáusica [44].

Se ha afirmado que la **lactancia** prolongada se asocia con un aumento de la mineralización ósea [8], pero también se ha dicho lo contrario [154]; recientemente se ha señalado que durante la lactancia se pierde hueso trabecular, el cual se recupera rápidamente, volviendo a los valores normales a los seis meses de haber cesado ésta [177]. Lo mismo ha sucedido con la influencia de la **multiparidad**; para unos previene la pérdida ósea [8], y para

otros no [154]. El uso de **contraceptivos orales** parece asociarse con una masa ósea mayor; este valor más alto no se percibe en un estudio efectuado doce años después de la menopausia [44].

En conjunto parece que si bien en el déficit de calcio, el hábito tabáquico, el alcoholismo, la multiparidad, la lactancia y los contraceptivos orales pueden influir sobre la densidad mineral ósea, tienen poca influencia sobre la velocidad de pérdida ósea postmenopáusica [44].

En relación con el **peso corporal**, las mujeres de poco peso tienen una densidad de masa ósea más baja y mayor frecuencia de fracturas que las obesas. La obesidad protege contra la pérdida ósea a causa del peso o tracción que soporta la columna en ambos sexos, y en la mujer postmenopáusica el tejido adiposo es donde tienen lugar una parte importante de la conversión periférica de androstenediona a estrona [132]. La protección de las fracturas por la obesidad puede ser debida también a otros factores. La almohadilla de grasa puede ser un amortiguador en las caídas y probablemente la mujer obesa, por su menor actividad, tiene menor propensión a las caídas.

Algunos datos sugieren que hay una agregación familiar de osteoporosis; en un estudio se ha señalado que las hijas de mujeres osteoporóticas tienen una densidad mineral ósea más baja que las hijas de las no osteoporóticas [100], lo cual abundaría en la influencia de factores genéticos en la determinación del pico de masa ósea.

Existe un grupo de enfermedades entre cuyas alteraciones figura la disminución de la densidad mineral ósea. También la disminuyen ciertos **fármacos** como los glucocorticoides, la heparina, los anticonvulsivos y la alimentación parenteral. El tratamiento con glucocorticoides constituye una de las causas más frecuentes y comprometidas de osteoporosis. En algunas de las enfermedades en que su administración es obligada o muy conveniente existen otros factores posibles de osteoporosis, ya sean propios de la enfermedad o de sus consecuencias. En clínica es poco realista hablar simplemente de osteoporosis por glucocorticoides como se hace habitualmente, dejando aparte los demás factores.

1.2.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteoporosis sin fractura carece de síntomas. Esto no le hace perder importancia porque el punto de mira de todas las terapias debería ser tanto la prevención de la primera fractura como de las subsecuentes fracturas. Cuando la osteoporosis se complica con el desarrollo de una fractura osteoporótica, los síntomas y signos son los relativos a la fractura en sí misma. Las fracturas osteoporóticas vertebrales pueden representar una situación única que debería ser estudiada separadamente.

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa hasta que aparecen las fracturas, generalmente en edades avanzadas de la vida. Es un problema muy importante de salud pública en sociedades desarrolladas. Tanto la osteoporosis como las fracturas osteoporóticas son más frecuentes en la mujer. No debería influir en el manejo ortopédico primario de fracturas periféricas por el hecho de que sean fracturas osteoporóticas. El manejo consiste en la inmovilización y la analgesia.

1.2.1.1 Predicción del riesgo de fractura

La resistencia del hueso depende de su densidad y de su calidad. La calidad viene determinada por la arquitectura trabecular y por la disposición del contenido mineral y protéico; este factor puede tener importancia en algunas circunstancias pero, en general, su influencia es muy escasa; por otra parte, es un elemento que no podemos cuantificar. La densidad o el contenido mineral óseo, en cambio, se pueden medir con gran fiabilidad y precisión, y se correlacionan con la resistencia del hueso, cuya disminución aumenta el riesgo de fractura. Esto ha sido demostrado tanto por estudios transversales [219] como longitudinales [55,156]. En la actualidad hay base suficiente para concluir que mediante la **densitometría de doble fotón** se puede establecer un gradiente de riesgo de fractura en un individuo asintomático.

Otro posible factor que puede influir en el riesgo de fractura vertebral es la **existencia previa de fracturas**; dos fracturas vertebrales aumentan 12 veces el riesgo de nuevas fracturas [291].

1.2.1.2 Fractura vertebral

Frecuencia. Las vértebras son los huesos que más se afectan por la osteoporosis. Las fracturas aparecen en alrededor de un quinto de las mujeres de más de 50 años, un tercio de las de más de 65 años y hasta la mitad de las que sobrepasan los 85 años, según apreciaciones de Melton y cols. [220]. La incidencia de fracturas vertebrales es difícil de determinar como consecuencia de que una gran proporción son asintomáticas y no hay acuerdo sobre cómo definir las. Aunque no han sido tan estudiadas como en la mujer, no cabe duda de que las fracturas vertebrales en el hombre son relativamente frecuentes [86].

Las fracturas pueden localizarse en una sola vértebra o en varias de ellas. Según Saville [299] las cervicales y dorsales superiores no se afectan. Existen dos zonas de máxima incidencia, hacia D₉ y hacia D₁₂-L₁. En una serie de 80 mujeres osteoporóticas el 33 % tenían una sola vértebra afecta en el primer examen, el 20 % tenían dos, otro 20 % tres y un 27 % más de tres. Después de la primera observación, el 16 % presentaron nuevas fracturas en el curso de 5 años [299].

Clínica. La forma más frecuente y característica de presentación clínica es el dolor agudo, intenso e incapacitante producido por un aplastamiento vertebral, aparecido espontáneamente o con un traumatismo o sacudida de muy poca intensidad.

Una elevada proporción de fracturas vertebrales son asintomáticas. Se reconocen al hacer un examen radiográfico por algún otro motivo y la mayor parte, con toda seguridad, no llegan a descubrirse nunca. Otras veces, a raíz de un primer dolor agudo las radiografías descubren el aplastamiento de varias vértebras. Se supone que la ausencia de dolor es debida a la instauración lenta del aplastamiento vertebral.

El dolor intenso dura unas dos o tres semanas, disminuyendo después en el curso de los 3 ó 4 meses siguientes. La remisión puede ser total o parcial, persistiendo un dolor ligero que quizá no sea de origen óseo sino que esté relacionado con la sobrecarga o distensión a que están sometidos los ligamentos, discos o articulaciones interapofisarias consecutivas a la alteración estática y funcional que sufre una columna en que se han producido una o varias fracturas.

Una diferencia notable entre las fracturas vertebrales por osteoporosis y las debidas a traumatismos o neoplasias es que en las primeras las complicaciones neurológicas son prácticamente inexistentes. Conviene que el clínico no olvide que una columna osteoporótica no está exenta de padecer cualquier otro tipo de enfermedad.

Las consecuencias más llamativas de las fracturas vertebrales son la disminución de la talla y las deformaciones de la columna. La degeneración del disco, propia de la edad, contribuye a la disminución de la talla, pero a lo sumo es de unos 2 cm. En cambio, las fracturas vertebrales son responsables de una disminución de hasta 10 cm o más en el curso de unos 10 a 20 años. La medición de la talla a intervalos regulares de tiempo es un buen índice de la progresión de la osteoporosis. En general, la talla disminuye más rápidamente en los primeros años después de la primera fractura y después tiende a estabilizarse; es escalonada, coincidiendo cada eslabón con una nueva fractura.

La deformación más común es el aumento de la cifosis dorsal. Si la columna lumbar está indemne puede desarrollarse una hiperlordosis compensadora a este nivel. La columna lumbar se rectifica cuando se producen fracturas de las vértebras lumbares o de las últimas dorsales, lo cual ocasiona una inclinación del tronco hacia delante que el enfermo compensa flexionando las rodillas o adelantando un pie en la bipedestación. La marcha, en estos casos, es fatigosa. Estas deformaciones son secundarias a fracturas de la parte anterior de los cuerpos vertebrales. Si hay compresión lateral se produce una escoliosis. Si el enfermo era ya portador de una escoliosis, los aplastamientos se producen en la zona vertebral correspondiente a la concavidad, con lo cual la escoliosis se acentúa.

La movilidad de la columna está limitada; en las fases agudas la limitación puede ser total. En los casos de dolor crónico y moderado casi siempre se constata algún grado de limitación de los movimientos dorsales o lumbares. Es frecuente el hallazgo de puntos dolorosos a la presión sobre las apófisis espinosas.

En la columna cervical no se producen fracturas espontáneas en la osteoporosis, pero en algún caso es la localización de una manifestación indirecta de bastante trascendencia. Ocurre en enfermos con una gran cifosis dorsal, que durante años han mantenido una posición compensadora en hiperlordosis de la columna cervical; pero al llegar a una cierta edad y en el curso de pocos meses, la columna cervical se inclina hacia delante llegando a

contactar el mentón con el pecho, como si de pronto hubiera cedido el tono y la fuerza de los músculos extensores de la columna; esta actitud puede provocar trastornos de la deglución. La cabeza se puede enderezar pasivamente pero no activamente. Este cuadro se acompaña de dolor cervical.

Un síntoma frecuente es fatigarse fácilmente, sin duda relacionado con la postura cifótica y la reducción de la capacidad respiratoria. También pueden apreciarse síntomas abdominales, como sensación de plenitud o estreñimiento.

Manifestaciones radiológicas. La densidad aparente de los cuerpos vertebrales en las radiografías habituales está influida por distintas circunstancias independientes de su densidad real, tales como la obesidad, la intensidad y la penetración del rayo, la calidad de la placa y la técnica del revelado. Pero aun suponiendo que la calidad técnica sea óptima y uniforme, la alteración de la densidad ósea sólo es detectada por el observador cuando alcanza o supera el 25 ó 30% del material óseo perdido. Uno de los signos más precoces de osteoporosis es la disminución o desaparición de las trabéculas horizontales del cuerpo vertebral, mientras que las verticales persisten e incluso aumentan de grosor. La vértebra adquiere un aspecto estriado vertical. En fases más avanzadas pueden desaparecer también las trabéculas verticales, con lo cual la densidad del cuerpo se iguala con la de las partes blandas.



Figura 3. Osteoporosis. Predominio de la trabeculación vertical y resalte de las plataformas.

El cartílago calcificado de las plataformas es más resistente a la desmineralización que el resto del cuerpo vertebral. Ello, junto con la hipertransparencia de la esponjosa, determina que la silueta de los cuerpos vertebrales, y en especial sus plataformas, resalten más (Figura 3) Las manifestaciones citadas no se aprecian siempre y la posibilidad del diagnóstico radiológico de osteoporosis sin fracturas es muy discutible, excepto en casos extremos.



Figura 4. Osteoporosis. Vértebras bicóncavas por fractura.

Las fracturas vertebrales pueden clasificarse como parciales, en que la disminución de altura sólo afecta a una parte, ya sea la media (vértebras bicóncavas) (Figura 4) o la anterior (vértebras en cuña) (Figura 5), cuando hay colapso de todo el cuerpo vertebral [94]. Las fracturas en cuña son muy frecuentes, pero probablemente producen poco dolor y escaso déficit funcional. La compresión completa es más rara, pero provoca un déficit funcional mucho más importante. Un estudio danés muestra que, entre las mujeres de 70 años, el 4,5% tienen compresiones completas y que el 18% presentan compresiones parciales [164].

En la región dorsal los aplastamientos suelen producirse en la parte anterior, dando lugar a vértebras cuneiformes o trapezoidales. En fases más avanzadas puede haber disminución global de la altura, adquiriendo la forma denominada en "galleta" (Figura 6). En la columna lumbar y dorsal baja las vértebras se hunden preferentemente en su parte central adquiriendo forma bicóncava; los discos se expanden, y pueden llegar a alcanzar una altura superior a la de los cuerpos vertebrales. Es común que el hundimiento de la plataforma se acompañe de una disrupción de la misma, a diferencia de la osteomalacia en que la silueta de la plataforma suele ser regular. En las zonas sometidas a compresión la densidad puede

ser mayor que en el resto de la vértebra. Los aplastamientos vertebrales en cuña posterior deben hacer sospechar una neoplasia u otra enfermedad infiltrativa.

Las vértebras normales no son completamente rectangulares; en las dorsales la altura del borde anterior es ligeramente inferior a la del borde posterior; en las lumbares la zona media está ligeramente deprimida. El problema radica en determinar el límite entre la normalidad y el aplastamiento. Se ha venido considerando que una disminución de altura anterior, media o uniforme es debida a un "accidente fracturario" cuando alcanza como mínimo el 15%, pero parece que la utilización de este criterio da lugar a un gran número de falsos positivos [311]. Dado que la fractura vertebral es un accidente clínico, podría valorarse la aparición de dolor agudo, pero ya se sabe que una fractura vertebral puede ser asintomática. En los ensayos clínicos y en el seguimiento de la osteoporosis se tiende a considerar que ha aparecido una fractura nueva cuando la altura disminuye en más del 20%.



Figura 5. Osteoporosis. Vértebras en cuña por fractura.

No hay que confundir las fracturas por osteoporosis con secuelas de la enfermedad de Scheuermann, con aplastamiento por un accidente traumático antiguo ya olvidado y con enfermedades óseas invasivas.

La incidencia de fracturas vertebrales está aumentada ya alrededor de la época de la menopausia, y a partir de aquí se incrementa linealmente con la edad. Como en la población hay más mujeres de mediana edad que ancianas, la mayor frecuencia se da entre los 40 y los 60 años.

1.2.1.3 Fracturas de los huesos periféricos

En los huesos largos la osteoporosis común se manifiesta por adelgazamiento de la cortical con irregularidad de la superficie endostal, permaneciendo bien delimitada la superficie periostal. En la pelvis y en el extremo superior del fémur se observa, además, una disminución de la cantidad de hueso trabecular. Si el desarrollo de la osteoporosis es rápido, como en los casos de inmovilización absoluta, el signo más precoz puede ser una banda submetafisaria distal de rarefacción en el fémur y la tibia y en los huesos largos de la mano. Las consecuencias de la rarefacción son las fracturas, siendo las más frecuentes la del cuello del fémur y la de la extremidad inferior del radio.



Figura 6. Osteoporosis. Vértebra cuneiforme y vértebra en "galleta"

Se estima que la osteoporosis está asociada con más del 90% de las fracturas de fémur [217]. Después de los 50 años la incidencia de tales fracturas aumenta rápidamente. En el estudio de Framingham el promedio de edad de la primera fractura fue de 75 años, 30 años después de la menopausia.

En este mismo estudio la edad de la menopausia entre las mujeres que sufrieron una fractura no fue más precoz que en las que no la sufrieron [179]. El 75 a 80% de las fracturas ocurren en mujeres, y casi el 50% en personas de más de 80 años. Se considera que, en conjunto, y sin significativas diferencias entre los diversos países industrializados, la incidencia de fracturas de cuello de fémur es de alrededor de 0,5/1000/año [208]. El riesgo de por vida de dicha fractura es del 15% en la mujer blanca y del 5% en el hombre [54]. Son causa de mayor número de muertes, mayor incapacidad y mayor coste que todas las demás fracturas osteoporóticas juntas [54]. En muchos países las personas con fracturas de cuello de fémur ocupan el 20% de las camas hospitalarias de Cirugía Ortopédica.

En contraste con el aumento lineal de la incidencia de las fracturas vertebrales, las del cuello de fémur aumentan de forma logarítmica con la edad [230].

Las consecuencias de las fracturas del cuello de fémur son, a menudo, graves. En el primer año, y sobre todo en los primeros 4 meses que siguen a la fractura, la mortalidad es 12 a 20% más alta que en personas de similar edad y del mismo sexo sin fracturas. El 26,6% de los intervenidos mueren en los tres meses que siguen a la intervención [52]. El riesgo de muerte es mayor a medida que la edad es más avanzada, en casos de enfermedad preexistente, de incapacidad previa a la fractura y en ancianos internados.

En casi la mitad de los intervenidos hay alguna complicación; las más frecuentes son infecciones del tracto urinario, accidentes cardiovasculares y otras infecciones, y entre las causas de muerte destacan el deterioro del estado general, los accidentes vasculares cerebrales y el embolismo. Los que sobreviven, a menudo quedan con incapacidad permanente y dependencia [225]; un tercio son completamente dependientes. La rehabilitación es poco eficaz. Muchos de los afectados por fracturas de cuello de fémur presentan úlceras por decúbito [340].

Debido al aumento de la esperanza de vida se supone que en el año 2030 el número de fracturas y su coste se doblarán [52]. En Barcelona se ha realizado un estudio sobre los costes de estas fracturas; en 1984 su número en esta ciudad se estimó en 1358 [84] y el coste global en 660 millones de pesetas; extrapolando estas cifras a toda España, el número de fracturas debió ser de unas 30.000, y su coste global, por atenciones en la fase aguda, de 16.000 millones de pesetas [84].

Las tres cuartas partes de las fracturas de Colles se relacionan con la osteoporosis [217], y alcanzan su máxima incidencia inmediatamente después de la menopausia; a partir de los 55 años la incidencia se estabiliza. El riesgo de que durante el tiempo de vida una mujer europea sufra una fractura de muñeca es de alrededor del 15%, y algo más del 2% en el hombre blanco [54]. Son mucho menos graves e incapacitantes que las del cuello de fémur y rara vez requieren hospitalización, pero obligan a llevar una inmovilización con yeso durante 4 a 6 semanas, hacer fisioterapia y en algunas personas el dolor y la rigidez persisten durante algún tiempo, pudiendo quedar una deformación permanente de la muñeca.

Las fracturas por osteoporosis en otros huesos son mucho menos frecuentes y de escasa trascendencia médica y socioeconómica. Las fracturas de costilla no son frecuentes en la osteoporosis común; cuando aparecen deben hacer pensar, en primer lugar, en la osteomalacia y en la osteoporosis del síndrome de Cushing.

Las fracturas por osteoporosis son más frecuentes en la mujer que en el hombre, pero la frecuencia relativa depende del tipo de fractura. Las del cuello de fémur son dos o tres veces más frecuentes en la mujer. Las del radio distal, del húmero proximal y de la pelvis son ocho o diez veces más frecuentes. También son más frecuentes en la mujer las fracturas vertebrales, pero su incidencia relativa no ha sido bien precisada [54]. Según Stevenson y Whitehead [84], entre el 35 y 40% de las mujeres de más de 65 años sufren alguna fractura de columna, muñeca o cadera.

Caídas como cofactor de las fracturas de cadera. Según datos recogidos por Tinetti y Speechley [327], la incidencia anual de caídas entre los ancianos aumenta de un 25% a los 70 años a un 35% después de los 75 años. Las caídas en las mujeres son más frecuentes que en el hombre hasta la edad de 75 años, pero después la frecuencia es similar en ambos sexos. El 5% de las caídas en personas ancianas motivan una fractura. Las fracturas del fémur, del húmero, de la muñeca y de la pelvis se consideran relacionadas con la edad y consecuencia de los efectos combinados de la osteoporosis y de una caída.

Existen una serie de factores que predisponen a las caídas en el anciano. Se pueden dividir en enfermedades (sensoriales, neurológicas o del aparato locomotor), fármacos, actividades usuales y circunstancias ambientales.

Entre las enfermedades destacan las neurológicas, como la de Parkinson o cualquier tipo de disfunción propioceptiva, medulopatía o neuropatía periférica, alteraciones de la vista, de la audición y del equilibrio, psicopatías, hipotensión postural, trastornos musculoesqueléticos y alteraciones del pie. Los sedantes, benzodiacepinas, fenotiacinas, antidepresivos, antihipertensivos, antiarrítmicos, anticonvulsivos, diuréticos y el alcohol pueden provocar inestabilidad. Los antidepresivos cíclicos aumentan significativamente el riesgo de fractura de fémur [267]; disminuyen el estado de alerta y la coordinación motora, y en el 20% de los ancianos motivan hipotensión ortostática. Hay algunas actividades que se pueden considerar habituales, como cambios de posición, subir o bajar escaleras y

participación en algunos deportes, que también pueden provocar caídas. Entre los factores ambientales pueden tomarse en consideración el vestir pantalones demasiado largos, el calzado mal adaptado, alfombras y otras superficies potencialmente deslizantes, cables en el suelo o un piso irregular.

1.2.2 LA OSTEOPOROSIS EN EL MARCO DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS.

1.2.2.1 Osteoporosis en la diabetes mellitus.

La Diabetes mellitus es la enfermedad metabólica crónica más frecuente. Se produce por la ausencia total o relativa de insulina, lo que da lugar a la aparición de hiperglucemia.

Se clasifica en cuatro grupos:

Diabetes Mellitus Espontanea (90%)

Tipo I. Insulino dependiente o juvenil (DMID)

Tipo II. Insulino independiente o del adulto (DMNID) Diabetes Secundaria

Enfermedades pancreáticas

Trastornos hormonales

Medicamentosa

Asociada a trastornos genéticos

Alteración de la tolerancia a la glucosa

Diabetes gestacional.

Etiopatogenia. La mayor parte de los datos apuntan a que la osteoporosis de la diabetes es de bajo remodelado y que es consecuencia de una acción directa del déficit de insulina sobre el reclutamiento y la función de los osteoblastos [216]. Experimentalmente se ha comprobado que las células osteoblásticas poseen receptores para la insulina, hormona que promueve el desarrollo de la línea celular osteoblástica y la síntesis de matriz ósea [188]. Otros autores confirman esta relación al observar una correlación negativa entre la densidad mineral ósea y las necesidades de insulina [295]. El tratamiento de la diabetes en ratas llega a corregir las anomalías óseas bioquímicas e histodimámicas; sin embargo, el tratamiento (insulina o

hipoglucemiantes orales) en el hombre no se acompaña de un aumento de densidad mineral ósea.

La concentración plasmática del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) está disminuida en la diabetes y se ha especulado sobre la posibles influencia total o parcial de este déficit sobre el reclutamiento y función de los osteoblastos.

La microangiopatía diabética es otro de los mecanismos sugeridos para explicar la pérdida de masa ósea en la Diabetes mellitus insulín dependiente. Actuaría frenando la osteogénesis [351]. Sin embargo, cuando se valora el posible efecto de la microangiopatía diabética por la presencia o ausencia de complicaciones (retinopatía, proteinuria, neuropatía) en relación con la densidad mineral ósea se obtienen resultados contradictorios. Algunos autores no encuentran relación entre la presencia de retinopatía o neuropatía y la densidad mineral ósea [304]. Por el contrario, otros sugieren que la presencia de estas complicaciones microvasculares está en relación con la pérdida ósea [209] que ésta estaría en relación con un aumento de la resorción ósea, indicado por un aumento de la hidroxiprolinuria y la calciuria [209].

Los pacientes con diabetes mellitus insulín dependiente presentan una concentración sérica de calcio iónico y magnesio disminuida [216]. Las concentraciones plasmáticas de fosfatos son normales o altas [216].

La practica normalidad de las concentraciones séricas de $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y PTH inducen a creer que en la diabetes las variaciones en la homeostasis del calcio y fósforo son independientes de las acciones reguladoras sistémicas [18] y más bien son secundarias a la pérdida ósea.

La microalbuminuria es uno de los marcadores más precoces de la lesión renal en la diabetes mellitus; de acuerdo con esto, se sugiere que el riñón podría intervenir en el incremento de la resorción ósea, a través del aumento de la eliminación de calcio, que se produce en las fases iniciales previas a la microalbuminuria, en las que hay un aumento de la filtración glomerular [304].

Histomorfometría, Densitometría y clínica. La disminución de la densidad mineral ósea en la diabetes mellitus oscila entre el 8 y el 15 % en el momento del diagnóstico con las técnicas de absorciometría fotónica, realizada en la mayor parte en los estudios en el antebrazo [216]. Los estudios realizados conjuntamente en la columna y en el radio demuestran que la disminución del contenido mineral óseo es significativa en el radio de ambos sexos, pero en la columna sólo en la mujer; en cambio, la densidad mineral ósea únicamente está disminuida significativamente en el radio de la mujer, concluyendo que su masa ósea sólo está disminuida en el esqueleto periférico [18]. La pérdida aumenta durante los primeros 5 o 6 años después del diagnóstico y luego se estabiliza en cifras alrededor de un 10 % inferiores a las normales [155,216].

El déficit de masa ósea es mayor entre las mujeres que entre los hombres [155]. Se atribuye a una menor aposición de hueso endostal durante el período de crecimiento en las mujeres, que habitualmente tienen mayor proporción de este hueso y, por tanto, notan más su déficit [155].

Existen numerosos estudios que indican que la **diabetes mellitus insulín dependiente** produce una disminución de la masa ósea trabecular y cortical [155,209,295,304], aunque parece más importante la primera [216]. En cualquier caso, no todos los autores coinciden, ya que algunos no hallan diferencias significativas respecto a los controles [4].

El efecto de la **diabetes mellitus no insulín dependiente** sobre la masa ósea es más dudoso. No está claro porqué las dos formas de diabetes mellitus se comportan de manera diferente. Giacca y cols en 1988 sugieren que podría deberse a que la osteoporosis es una manifestación rara en los diabéticos de corta evolución cuya enfermedad se inicia después de la pubertad. Por otro lado, la población con diabetes mellitus no insulín dependiente es más heterogénea y la masa ósea puede depender de factores como el sexo, la raza, el peso corporal, la dieta el tabaquismo y la actividad física, así como del tratamiento antidiabético, que son factores de riesgo osteoporótico no asociados a la propia diabetes [216]. La influencia de la edad de comienzo parece decisiva; por radiogrametría se observa una aposición ósea insuficiente durante la adolescencia con crecimiento perióstico normal; este hecho es independiente del control de la diabetes [18]. Conocemos los efectos preventivos de la obesidad sobre la densidad mineral ósea; ésta puede ser una de las causas de escasa repercusión de la diabetes mellitus no insulín dependiente sobre la masa ósea.

1.2.2.1 Hepatopatías crónicas

Las hepatopatías crónicas constituyen un grupo amplio y heterogéneo de procesos caracterizados por una evolución progresiva y un deterioro más o menos rápido de la función hepática y/o biliar. Algunas de ellas se han asociado a osteoporosis :

La **hepatitis crónica activa** es un proceso inflamatorio persistente con necrosis y fibrosis que conduce a la cirrosis, la insuficiencia hepática y finalmente a la muerte. La causa más frecuente es la infección por el virus de la hepatitis B o no A no B. En pacientes seleccionados los glucocorticoides es el tratamiento de elección, asociados o no a azatioprina.

La **cirrosis biliar primaria** es una enfermedad autoinmune de causa desconocida que afecta a las estructuras portales y en especial a los conductos biliares, que sufren un proceso inflamatorio y a la larga se esclerosan. Afecta principalmente a mujeres entre la 4ª y 7ª décadas; en más del 95 % de las pacientes se detectan anticuerpos antimitocondriales del tipo IgG a títulos elevados. La enfermedad es incurable, pero el pronóstico es muy variable.

La **colangitis esclerosante primaria** es un proceso inflamatorio progresivo de los conductos biliares extrahepáticos que conduce a su esclerosis y obliteración; frecuentemente también afecta a los conductos intrahepáticos. A la larga ocasiona una cirrosis biliar secundaria, insuficiencia hepática y finalmente la muerte pocos años después del diagnóstico.

El termino **hepatopatía alcohólica** incluye un espectro amplio de trastornos histológicos hepáticos producidos por la ingesta crónica de etanol, que varían desde la infiltración grasa del hígado hasta la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática. Las manifestaciones clínicas de cada forma pueden ser igualmente variadas, o incluso estar ausentes.

La **hemocromatosis** es una enfermedad por depósito de hierro secundaria a un aumento de su absorción intestinal que conduce a una disfunción de los órganos en que se acumula, principalmente el hígado, el páncreas el corazón y la hipófisis. Puede ser hereditaria autosómica recesiva o secundaria a otros procesos, en especial la talasemia y la anemia sideroblástica. Las formas primarias son más frecuentes en varones, entre los 40 y 60 años [262]. Clínicamente se manifiesta por hiperpigmentación cutánea, diabetes, disfunción

hepática y cardíaca, artropatía e hipogonadismo, aunque también puede dar lugar a otras disfunciones glandulares con efecto sobre el metabolismo óseo, como el hipotiroidismo y el hipoparatiroidismo.

La **cirrosis hepática** es una entidad anatomopatológica crónica, difusa e irreversible que se define por la presencia de fibrosis y nódulos de regeneración; en el 75% de los casos se produce a partir de otra enfermedad hepática. El diagnóstico suele hacerse entre los 40 y 60 años, y afecta más a menudo al sexo masculino [14].

Las **enfermedades hepatobiliares crónicas** se han venido relacionando, desde hace años, con enfermedades del metabolismo óseo [79]. Dada la importancia del hígado y de la circulación enterohepática en el metabolismo de la vitamina D, clásicamente se han relacionado con la osteomalacia [194]. Los estudios histomorfométricos realizados con criterios actuales indican que las enfermedades hepatobiliares ocasionan casi exclusivamente osteoporosis [88,194].

La mayor precisión en los estudios y la mejor definición histológica de las enfermedades óseas [89,141,241] permitió constatar una mayor prevalencia de la osteoporosis; para englobar el conjunto de las enfermedades óseas que se encuentran en las hepatopatías crónicas se utilizó la denominación de osteodistrofia hepática [241], incluyendo la osteoporosis, la osteomalacia, los trastornos con elementos de ambos procesos y excepcionalmente, el hiperparatiroidismo [194].

Histomorfometria. En estudios histomorfométricos la osteoporosis se presenta en el 21-29% de los casos, sin diferencias significativas entre las distintas enfermedades [89,81]. La velocidad de formación ósea se halla reducida en más de la mitad de los pacientes y se relaciona con el tipo y la gravedad de la enfermedad subyacente [89]. La resorción ósea es normal cuando se considera el conjunto de las hepatopatías crónicas [89], aunque cada una de ellas se comporta de forma diferente a este respecto [89,141].

La prevalencia de la osteoporosis en las hepatopatías crónicas varía en los diversos estudios. Con técnicas de densitometría por rayos X se sitúa entre 13 y 48% en función de la región estudiada y el tipo de enfermedad hepática [32,81]. La densidad mineral ósea vertebral y periférica está reducida de forma significativa en los varones hepatopatas crónicos

de todas las edades y en las mujeres de más de 60 años [81]. La pérdida de densidad mineral ósea en el triángulo de Ward es particularmente intensa, con una disminución de un 24-42 % [32].

En la cirrosis biliar primaria se pierde principalmente hueso trabecular [150,338], aunque en muchas pacientes la densidad mineral ósea se mantiene dentro de la normalidad [338]. En estas mujeres la densidad mineral ósea está disminuida en un 7% respecto a los controles; la velocidad de pérdida es el doble de la normal, aunque no parece correlacionarse con la gravedad de la enfermedad [93]. La prevalencia de la osteoporosis en la cirrosis biliar primaria varía del 0 al 17% [338].

En las enfermedades colestáticas la densidad mineral ósea no se relaciona con la alteración de los parámetros de función hepática, de la homeostasis cálcica o tratamientos previos (incluidos los corticoides a dosis bajas, la furosemida y la espironolactona, la fenobarbitona y la resincolestiramina) [141,32,338].

La frecuencia de fracturas vertebrales es similar en las diferentes enfermedades, y varía entre 12 y 18% [81]. En una serie de 15 casos de cirrosis biliar primaria hubo dos fracturas [150]. Las fracturas periféricas son más frecuentes en los pacientes alcohólicos que en las otras hepatopatías (30% frente a 16%) [81].

La presencia de cirrosis e hipogonadismo son factores de riesgo mayores para el desarrollo de osteoporosis [79,81], siendo los determinantes principales de las fracturas periféricas [81]. En las vértebras los principales determinantes de las fracturas son la densidad mineral ósea vertebral, el hipogonadismo y el grado de disfunción hepática [81,338]. Por el contrario, las concentraciones de calcio y metabolitos de la vitamina D no tienen efecto sobre la prevalencia de las fracturas ni sobre la densidad mineral ósea [81], al igual que las dosis bajas de corticoides con que se tratan algunos de los enfermos [81,338].

Visión clínica de las hepatopatías y la osteoporosis. En general, las hepatopatías crónicas son enfermedades graves de tratamiento escasamente eficaz. La osteoporosis y las fracturas constituyen un problema clínico. Sin embargo, es dudoso que sean trascendentes en el contexto global de la enfermedad. Deberían investigarse la eficacia, la viabilidad y la conveniencia de los diversos tratamientos de la osteoporosis.

El trasplante hepático puede alargar la vida de estos enfermos y en estos casos, la osteoporosis puede ser un problema con el que hay que contar. Consideramos que ante la perspectiva del trasplante es conveniente hacer un examen densitométrico para después tener un punto de referencia para seguir la evolución posterior.

1.2.2.3 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La bronquitis crónica obstructiva, el enfisema, el asma bronquial y las bronquiectasias presentan manifestaciones clínicas que frecuentemente se superponen y evolucionan hacia una obstrucción crónica del flujo aéreo, que se denomina enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hay evidencia de que la bronquitis crónica y el asma bronquial se acompañan de alteraciones metabólicas óseas que conducen a la osteoporosis. Lo mismo sucede cuando se considera globalmente la EPOC.

Factores de riesgo. El factor de riesgo más importante de osteoporosis en estas enfermedades es el *tratamiento con glucocorticoides*. Diversos autores han observado que los pacientes tratados con glucocorticoides por vía oral o parenteral presentan una densidad mineral ósea inferior a los no tratados en grupos de enfermos con bronquitis crónica [263], asma [17] y en EPOC [147].

La disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes tratados con glucocorticoides puede llegar a ser importante. Ello se pone de manifiesto por la elevada incidencia de fracturas. En un estudio clásico llevado a cabo por Adinoff y Hollister [2] en el asma se observaron fracturas en el 42% de los enfermos. En el estudio de Audran y cols. [17], las fracturas se observan en el 22% de los casos. Parece que los pacientes con mayor riesgo son los varones jóvenes y las mujeres postmenopáusicas [17]. En otro estudio se vio que la administración de un promedio de 8 mg de prednisona durante 8 años en asmáticos se acompaña de la aparición de fracturas en el 20% de los casos [196]. Las fracturas vertebrales por osteoporosis disminuyen la capacidad pulmonar vital, aunque de forma moderada, por un mecanismo de restricción [187].

Actualmente la EPOC puede tratarse también con glucocorticoides inhalados; un estudio reciente del efecto sobre la masa ósea indica que administrados a dosis bajas o

moderadas (50-400 μ g de betametasona/día) no provocan disminución de la densidad mineral ósea lumbar [147]. Sin embargo, previamente Reid y cols. [270] habían encontrado una disminución de la densidad mineral ósea en pacientes tratados con glucocorticoides inhalados.

La *propia enfermedad* podría influir en la aparición de osteoporosis, aunque su participación es difícil de determinar dado que los pacientes más graves son también los que reciben mayores cantidades de glucocorticoides [2]. En cualquier caso, Hens y cols. [147] han hallado una correlación entre la densidad mineral ósea y los valores de la función pulmonar, en especial la FEV₁ en un grupo amplio de pacientes con EPOC, tanto entre los tratados con glucocorticoides como en los no tratados, y Prate y cols. [263] también observan una cierta pérdida de densidad mineral ósea vertebral en los pacientes con bronquitis crónica no tratada con glucocorticoides. No se ha observado relación entre la densidad mineral ósea y la duración de la enfermedad ni con los valores de la gasometría arterial (incluido el pH) [263]. Un indicio de que la enfermedad respiratoria en sí puede disminuir la densidad mineral ósea está en la reducción de osteocalcina en los varones con bronquitis crónica no tratada con glucocorticoides [263]. La causa podría ser la reducción de los niveles de testosterona que se ha hallado en estos pacientes, aparte de las alteraciones metabólicas que se asocian a la bronquitis crónica y al tratamiento broncodilatador.

Es previsible que la *disminución de la actividad física* propia de los enfermos avanzados sea un factor en la aparición de osteoporosis. El tabaquismo y el alcoholismo, cuya influencia en el desarrollo de la osteoporosis ya ha sido citada, acompañan con frecuencia a la EPOC.

La EPOC es una de las causas de *acidosis respiratoria* crónica que cursa con elevación del bicarbonato plasmático. Si bien los estados patológicos y experimentales de acidosis se asocian con aumento de la resorción y balance cálcico negativo, se desconoce la trascendencia que ello puede tener sobre la densidad mineral ósea.

Aparte de los glucocorticoides, la *teofilina* es otro fármaco que se utiliza en estos enfermos y que experimentalmente disminuye el calcio corporal total y aumenta la calciuria [108].

La *furosemida*, utilizada en las fases más avanzadas, con pulmonale, tiene un efecto calciurético bien establecido [320]; el aumento de la pérdida de calcio favorecería la resorción ósea y la aparición de osteoporosis.

Factores protectores. A pesar de existir múltiples factores de riesgo no se ha observado un aumento de la prevalencia de fracturas vertebrales entre los EPOC no tratados con glucocorticoides [277], lo que ha inducido a pensar en la existencia de posibles mecanismos protectores. El primer mecanismo protector podría ser la presencia de niveles de *calcitonina sérica* aumentados. Se ha observado que los pacientes con enfermedades pulmonares de cualquier etiología, incluidos los que padecen EPOC, presentan niveles aumentados de calcitonina sérica [277,26]. Este incremento se debe al aumento de la producción por las células K bronquiales [26].

El segundo mecanismo sería la *disminución de la excreción renal de calcio*. Se ha observado que la calciuria de los pacientes con EPOC descompensada es significativamente menor que la de controles sanos, en especial cuando no están sometidos a tratamiento con furosemida o glucocorticoides [278]. Este hecho podría deberse a la mayor reabsorción de calcio que se asocia al aumento de reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal secundariamente a cambios hemodinámicos renales producidos por la descompensación respiratoria [278]. La eliminación fraccional de calcio por la orina se correlaciona con la pO_2 , y aumenta con el tratamiento glucocorticoideo y diurético [278].

En ausencia de tratamiento glucocorticoideo sistémico los niveles de calcio ionizado y total, fosfato, PTH, $1,25(OH)_2D_3$ e hidroxiprolinuria son comparables a los de grupos de controles sanos [277]. La $25(OH)D_3$ está más baja en los EPOC, y se correlaciona con las horas de insolación [277].

Se puede concluir que en las enfermedades broncopulmonares crónicas las fracturas por osteoporosis pueden ser una complicación importante que conviene valorar.

1.2.2.4 Artritis reumatoide (AR)

La artritis reumatoide es la enfermedad sistémica en que se han llevado a cabo un mayor número de estudios acerca del metabolismo óseo. La osteoporosis de la artritis reumatoide es de dos tipos: yuxtaarticular y generalizada.

La osteoporosis yuxtaarticular, es decir, aquélla que aparece en la vecindad de las articulaciones inflamadas, es consecuencia de tres factores: a) la inmovilidad que condiciona la afección articular; b) el aumento de vascularización existente alrededor de la articulación afecta y c) la acción resortiva local ejercida por los mediadores de la inflamación. La osteoporosis yuxtaarticular antecede [296] a la aparición de la osteoporosis generalizada.

En 1965, Duncan y cols. [89] demostraron la existencia de una osteoporosis generalizada en la artritis reumatoide, al constatar que existía pérdida ósea en zonas del esqueleto alejadas de las articulaciones inflamadas. Dos recientes trabajos [48,185] histomorfométricos sientan las bases celulares de la pérdida ósea en esta enfermedad. La osteoporosis que se observa en la artritis reumatoide es consecuencia de una reducción en la formación ósea más que de un aumento de la actividad resortiva.

La prevalencia de las fracturas osteoporóticas en la artritis reumatoide parece situarse alrededor de un 10%. En nuestro medio, Naranjo y cols. [238] constataron una prevalencia del 10,7%. En un estudio de fracturas óseas sintomáticas, llevado a cabo por Belmonte y cols. [27], la prevalencia fue de un 8,1%, con un franco predominio de la afección vertebral sobre la periférica.

La incidencia de fracturas femorales está aumentada respecto a la población general. El riesgo relativo de sufrir una fractura de fémur es de 1,5. Recientemente, un estudio europeo realizado por Cooper y Wicham [50] ha confirmado estos hallazgos; estos autores han demostrado que tanto la enfermedad en sí misma como el tratamiento glucocorticoideo aumentan la incidencia de fracturas femorales.

De estudios como los de Sambrock [297] y Nolla [243] se infiere que la pérdida ósea en la artritis reumatoide depende tanto de factores relacionados con la enfermedad y su tratamiento como de factores intrínsecos del propio individuo.

Un interesante aspecto, escasamente evaluado, lo constituye el efecto que ejercen las hormonas sexuales sobre la densidad mineral ósea de los pacientes con artritis reumatoide. Sambrock y cols. [297] observaron unos niveles disminuidos de dihidroepiandrosterona en enfermas postmenopáusicas, tanto si recibían tratamiento glucocorticoideo como sino; existía una correlación entre los niveles séricos de esta hormona androgénica y la densidad mineral ósea femoral.

Los trabajos que utilizan las técnicas automatizadas de determinación de la densidad mineral ósea intentan responder si los pacientes no sometidos a tratamiento glucocorticoideo presentan menor masa ósea que la población general.

Los resultados de todos estos estudios no son uniformes. Es clara la existencia de una pérdida ósea a nivel apendicular. A nivel lumbar, parece que la enfermedad no agrava la pérdida ósea en las mujeres postmenopáusicas, y sí en cambio en las mujeres jóvenes. En cuanto a los Varones, es preciso un mayor número de estudios para poder extraer conclusiones.

La influencia de los glucocorticoides administrados a dosis bajas sobre la pérdida ósea que se constata en la artritis reumatoide es objeto de controversia.

En la última década, se han realizado diversos estudios acerca de las alteraciones que condiciona la enfermedad reumatoide en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo.

Se ha descrito [296] en mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide no tratadas con glucocorticoides una disminución en la absorción intestinal de calcio correlacionada con la actividad de la enfermedad. Este déficit absoritivo se ha esgrimido [296] como uno de los factores que determinan la osteoporosis de la artritis reumatoide.

*

La detección de la calcitonina plasmática inmunoreactiva es difícil. En los estudios de Kennedy y cols. [176] y de Mole y cols. [228] los valores de calcitonina se encontraban, en todos los pacientes en que pudo ser detectada, dentro de la normalidad. Deberá esperarse a que aumente la sensibilidad de las técnicas de detección para poder determinar con certeza el estado de la calcitonina en la artritis reumatoide.

Los niveles de PTH inmunoreactiva en la artritis reumatoide parecen encontrarse dentro de los límites de la normalidad [296,176,228,186]; los autores no observaron diferencias entre las enfermas tratadas con dosis bajas de glucocorticoides (dosis media: $6,6 \pm 0,7$ mg prednisona/día; tiempo de administración: $2,5 \pm 0,6$ años) y las que nunca recibieron tratamiento glucocorticoideo.

Hasta en un 35 % [105] de los pacientes con artritis reumatoide se ha observado un aumento de los niveles de fosfatasas alcalinas. Análisis isoenzimáticos [105] han demostrado que predominantemente son de origen hepático.

No hay acuerdo entre las concentraciones séricas de osteocalcina. Las posibles variables que influyen en la evaluación de la osteocalcina incluyen la edad [183], la inmovilización [9], el estado de la enfermedad [83], el tratamiento con glucocorticoides [243] y el grado de insuficiencia renal [183].

Als y cols. [9] observaron que las concentraciones de osteocalcina eran significativamente superiores en los pacientes con estadios funcionales III y IV que en los que presentaban un estadio II; no hallaron correlación con la duración de la enfermedad. Díez y cols. [82] objetivaron la existencia de correlación entre las concentraciones de osteocalcina y el estadio radiológico de la enfermedad, si bien no hallaron diferencias entre los pacientes con artritis reumatoide y un grupo control.

1.2.2.5 Artritis psoriásica.

La osteoporosis yuxtaarticular es una conocida manifestación radiológica de la artritis psoriásica [356]. No hay trabajos en la literatura que establezcan la incidencia de fracturas osteoporóticas en esta enfermedad. Son muy pocos los estudios que han evaluado mediante las nuevas técnicas de determinación el estado de la densidad mineral ósea en los pacientes con artritis psoriásica.

Cooper y cols. [50] evaluaron la densidad mineral ósea del antebrazo en 20 pacientes afectados de una artritis psoriásica poliarticular y en un grupo control; los enfermos presentaron unos valores significativamente más bajos. Reid y cols. [271], mediante morfometría, no confirmaron esta afección apendicular al estudiar a 12 pacientes con artritis psoriásica;

además, utilizando el análisis de activación neutrónica, los autores no observaron diferencias significativas en la masa ósea total al comparar el grupo de enfermos con un grupo control.

Rozadilla y cols [293] han llevado a cabo el único estudio existente en el que se evalúa la densidad mineral ósea mediante absorciometría fotónica dual con fuente de rayos X. Al comparar un grupo de 28 pacientes afectados de artritis psoriásica periférica no tratados con glucocorticoides y un grupo control, no observaron diferencias significativas en cuanto a los valores de la densidad mineral ósea lumbar y femoral.

Si bien son necesarios más estudios, las evidencias actuales hacen suponer que no existe una osteoporosis generalizada en la artritis psoriásica. No es fácil explicar por qué esta enfermedad se comporta de forma distinta de la artritis reumatoide. La preservación de la masa ósea podría deberse al menor grado de inmovilización que por lo general condiciona la artritis psoriásica y al hecho de que los fenómenos inflamatorios suelen ser episódicos.

1.2.2.6 Espondilitis anquilosante.

Clásicamente, por evidencias radiológicas, se ha venido aceptando que la osteoporosis vertebral constituye una manifestación de la espondilitis anquilosante de larga evolución [276]. La aparición de fracturas vertebrales se consideraba una complicación excepcional, asumiéndose que la presencia de sindesmofitos actuaba como factor protector. No obstante, un reciente trabajo de Ralston y cols. [266] ha cuestionado esta supuesta excepcionalidad. Los autores han evidenciado la existencia de fracturas vertebrales de origen no traumático en 15 de sus 111 pacientes con espondilitis anquilosante; las fracturas se localizaban tanto en la columna dorsal como en la lumbar y en 14 de los 15 casos no existían sindesmofitos en las cercanías de las vértebras fracturadas. Al comparar los pacientes fracturados con un grupo control de 30 enfermos, aquellos presentaban una reducción significativa de la expansión torácica así como una menor movilidad espinal y una superior incidencia de sindesmofitos lumbares. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la duración de la enfermedad y a la velocidad de sedimentación globular; tampoco hubo diferencias en la densidad mineral ósea evaluada en el radio distal mediante absorciometría fotónica simple.

En los pacientes afectados de una enfermedad avanzada con presencia de sindesmofitos, las mediciones con técnicas de absorciometría fotónica no son de utilidad, ya que las calcificaciones paraespinales determinan unos valores de densidad mineral ósea artificialmente altos [270]. El estudio con tomografía computadorizada cuantitativa obvia esta problemática, en tanto que permite evaluar exclusivamente la región interna del cuerpo vertebral (hueso trabecular puro). Devogelaer y cols. [78] han analizado mediante absorciometría fotónica dual y tomografía computadorizada cuantitativa (QCT) la densidad mineral ósea lumbar en 10 pacientes afectados de una espondilitis anquilosante de larga evolución con sindesmofitos confirmados radiológicamente. Los valores obtenidos con absorciometría fotónica dual eran inusualmente altos, mientras que los hallados con QCT fueron extraordinariamente bajos.

La etiología de la osteoporosis que se observa en los pacientes con espondilitis anquilosante aún no se conoce con exactitud. La constatación de que la afección es axial ha determinado que se haya invocado [224] a los fenómenos inflamatorios perientesíticos y a las alteraciones de la movilidad que condicionan las formas avanzadas de la enfermedad como los elementos determinantes. Estas hipótesis no han sido confirmadas.

No parece que la espondilitis anquilosante determine alteraciones en los parámetros que evalúan el metabolismo fosfocálcico.

1.2.2.7 Lupus eritematoso sistémico.

El lupus es una enfermedad sistémica que afecta preferentemente a mujeres en edad reproductiva. La existencia de trastornos menstruales, fundamentalmente amenorrea, es una circunstancia frecuente. Por lo general, es preciso recurrir a los glucocorticoides para lograr disminuir la actividad de la enfermedad. Por ello, la presencia pues de osteoporosis es una circunstancia a considerar.

El estado del metabolismo óseo en la enfermedad lúpica ha sido poco estudiado. La prevalencia de las fracturas vertebrales se ha cifrado alrededor del 5% [224]. No hay estudios controlados que analicen si en el lupus existe una incidencia de fracturas osteoporóticas superior a la de la población general.

Será preciso esperar a que aparezca un mayor número de trabajos antes de ser concluyentes en cuanto al estado del metabolismo óseo en los pacientes con LES. La superior expectativa de vida que tienen en la actualidad estos enfermos permitirá evaluar en el futuro a un número consistente de mujeres postmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas, los datos existentes hasta la actualidad son contradictorios.

1.2.2.8 Arteritis de células gigantes.

La arteritis de células gigantes es una vasculitis granulomatosa sistémica que afecta preferentemente a las ramas craneales de la arteria carótida externa y que por lo general acontece en pacientes de edad superior a los 60 años; suele manifestarse clínicamente en forma de arteritis de la arteria temporal. La polimialgia reumática es una enfermedad sistémica que afecta también a los pacientes de edad avanzada y que condiciona dolor de naturaleza inflamatoria y rigidez en la columna cervical en las cinturas escapular y pelviana. Un 40% de los pacientes con polimialgia presentan una arteritis de células gigantes asociada, generalmente expresada en forma de arteritis de la temporal. Las relaciones entre la polimialgia y la arteritis de células gigantes están siendo discutidas en la actualidad. Para algunos autores, se trataría de dos enfermedades diferentes que con frecuencia se presentarían asociadas; para otros, la polimialgia no sería más que otra forma de presentación clínica de la arteritis de células gigantes.

La actitud terapéutica frente a la arteritis y a la polimialgia sí que está perfectamente establecida. Los pacientes con arteritis de células gigantes deben tratarse con dosis de prednisona de 1 mg/kg/día. En los pacientes con polimialgia "pura" suele ser suficiente administrar 10-15 mg/día de prednisona para lograr control de la enfermedad.

La osteoporosis es una conocida complicación de la arteritis de células gigantes. La presencia de fracturas oscila entre un 10% [11] y un 20% [103].

Nolla y cols. [243] evaluaron la densidad mineral ósea lumbar y femoral, mediante absorciometría fotónica dual, en 56 pacientes con arteritis de células gigantes (28 con arteritis de la temporal y 28 con polimialgia "pura") y con un grupo control. Los enfermos con

arteritis de células gigantes presentaban una densidad mineral ósea significativamente reducida en ambas zonas de medición.

Se puede inferir que también en la arteritis de células gigantes la pérdida ósea depende tanto de factores relacionados con la enfermedad y su terapéutica como de factores inherentes al individuo.

1.2.2.9 Enfermedad inflamatoria intestinal.

La osteoporosis constituye una de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad inflamatoria intestinal [48]. No existen estudios que evalúen los determinantes de la osteoporosis en estos pacientes. La enfermedad inflamatoria intestinal condiciona un estado de malabsorción [161], altera la concentración de las hormonas sexuales [103] y disminuye los niveles séricos de vitamina D[318]; además, por lo general debe recurrirse al tratamiento glucocorticoideo para controlar la enfermedad. Todas estas variables podrían contribuir, junto con el propio proceso inflamatorio, a la pérdida ósea.

Compston y cols. [48] observaron la existencia de osteoporosis, definida como la densidad mineral ósea situada por debajo de dos desviaciones estándar de la media de la población control, en 23 de 75 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (30,6%); la pérdida ósea afectaba tanto al esqueleto axial como al periférico. La densidad mineral ósea a nivel lumbar se correlacionó con la dosis de prednisona y con los niveles séricos de albúmina.

Scharla y cols. [318], observaron una densidad mineral ósea significativamente reducida tanto a nivel lumbar como femoral. Los enfermos presentaban unos valores significativamente más bajos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ y de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y PTH intacta; los niveles de calcio eran normales. Por ello, los autores concluyen que la malabsorción cálcica no es un determinante de la pérdida ósea en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Son necesarios más estudios antes de poder precisar cuál es realmente la etiopatogenia de la osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal.

1.2.2.10 Sarcoidosis

Son muy pocos los estudios que hacen referencia al estado del metabolismo óseo en la sarcoidosis, una enfermedad granulomatosa sistémica que en ocasiones se trata con glucocorticoides.

Vignon y cols. [343] comunicaron que en pacientes con sarcoidosis activa no tratada existía un aumento del número de osteoclastos y una actividad reabsortiva aumentada.

Rizzato y cols. [289] mediante QCT, observaron que los pacientes con sarcoidosis tratada con glucocorticoides presentaban una densidad mineral ósea lumbar significativamente reducida respecto al grupo control: la pérdida ósea se correlacionó con la dosis y la duración del tratamiento glucocorticoideo. Por el contrario, no observaron diferencias significativas entre los enfermos que no recibían glucocorticoides y la población control.

Del Blanco y cols. [69] evaluaron mediante absorciometría fotónica dual a 24 pacientes con sarcoidosis; 17 enfermos recibían glucocorticoides y 7 no. Globalmente considerados, no observaron diferencias entre los pacientes con sarcoidosis y la población control; los enfermos tratados con glucocorticoides presentaban una densidad mineral ósea significativamente más baja que los pacientes que no recibían tratamiento glucocorticoideo.

Son necesarios más estudios antes de poder pronunciarse acerca de la osteoporosis en la sarcoidosis. Parece establecido el efecto nocivo de los glucocorticoides. Cabe investigar la acción que ejerce sobre la densidad mineral ósea la actividad de la enfermedad; asimismo, debe estudiarse si las alteraciones de la vitamina D que se observan en la sarcoidosis repercuten sobre la masa ósea.

1.2.3 OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

La alteración del metabolismo óseo puede ser uno de los efectos principales o secundarios de diversos fármacos. La afección ósea se traduce en una rarefacción (osteoporosis) o en un defecto de mineralización (osteomalacia), y afecta de forma difusa a todo el esqueleto, aunque hay excepciones (osteonecrosis por glucocorticoides, etc.) [300]. En cualquier caso aumenta la fragilidad ósea, que se traduce en fracturas patológicas y dolores óseos crónicos [300].

Schiano y cols. [300], en una revisión del tema, definen tres mecanismos de acción de los fármacos sobre el hueso, que se resumen en:

Mecanismo metabólico

Mecanismo endocrino

Mecanismo tóxico

que independientemente producen alteraciones óseas en forma de osteomalacia, osteoporosis y afectación ósea localizada.

Los fármacos inductores de patología ósea actúan sobre el remodelado óseo, aumentando la resorción o disminuyendo la formación [300]. Puesto que el remodelado óseo es lento, el efecto se manifiesta pasados unos meses o años después del inicio del tratamiento, y es más precoz cuanto menor es la masa ósea sobre la que actúa [300].

La forma de expresarse la osteoporosis farmacológica suele ser la fractura vertebral, debida a que el remodelado óseo es mayor a nivel trabecular que cortical [300].

1.2.3.1 Glucocorticoides

Epidemiología. Está perfectamente establecido que los glucocorticoides a dosis suprafisiológicas producen pérdida de masa ósea e inducen la aparición de fracturas. La incidencia real de la osteoporosis inducida por los glucocorticoides se desconoce. No hay

estudios prospectivos que comparen la pérdida ósea de los pacientes que reciben tratamiento glucocorticoideo con la que sufren los pacientes con la misma enfermedad a los que no se administra glucocorticoides.

En un estudio clásico llevado a cabo en pacientes asmáticos corticodependientes seguidos prospectivamente [2], se observaron fracturas de naturaleza osteoporótica en un 42% de los enfermos, mientras que otros autores documentaron fracturas en un 32 % [92] de pacientes afectados de enfermedades reumáticas tratados con prednisona.

En la génesis de las fracturas influyen no sólo la dosis y el tiempo de administración de los glucocorticoides sino también factores independientes de la terapéutica esteroidea, relacionados con el propio individuo y con la enfermedad de base. Así en el estudio de Dykmann y cols. se observó una incidencia significativamente superior de fracturas en pacientes con edad superior a los 50 años y en mujeres postmenopáusicas. En un estudio llevado a cabo por Belmonte y cols [27] en pacientes afectados de artritis reumatoide, la presencia de fracturas óseas sintomáticas se correlacionó con el grado de capacidad funcional de la enfermedad.

Estudios histomorfométricos [35] llevados a cabo mediante biopsia ósea de la cresta iliaca han demostrado que en la osteoporosis inducida por los glucocorticoides existe una disminución de la formación ósea y un aumento de la capacidad resorptiva.

El efecto osteopenizante de los glucocorticoides [92] es más manifiesto en las zonas del esqueleto que tienen un alto contenido de hueso trabecular (costilla, vértebras, cresta iliaca). No obstante, evidencias recientes indican que los glucocorticoides aumentan también la fragilidad del hueso cortical [247].

Los efectos nocivos sobre el hueso de los distintos glucocorticoides sintéticos son proporcionales a su potencia antiinflamatoria [118]. Un derivado oxazonílico de la prednisona recientemente sintetizado, el deflcort, parece ejercer un menor efecto deletéreo sobre la masa ósea [128], si bien son necesarios más estudios para confirmar este hecho.

La pérdida ósea no es uniforme a lo largo de todo el tiempo de administración. No existen estudios longitudinales a largo plazo. Estudios prospectivos a corto plazo [193,279]

indican que la pérdida ósea acontece fundamentalmente en las primeras semanas de terapéutica y que posteriormente la masa ósea se estabiliza.

La edad del individuo parece modular el grado de pérdida ósea; ésta es más intensa en los jóvenes, en los ancianos y en las mujeres postmenopáusicas.

La administración de glucocorticoides a días alternos no previene la pérdida ósea [121]. En la inducción de la osteoporosis probablemente influya tanto la dosis diaria como el tiempo de administración. En adultos, dosis superiores a 10 mg/día de prednisona o equivalentes administradas durante períodos prolongados indefectiblemente inducen osteoporosis. La mayoría de los autores [341] están de acuerdo en que dosis inferiores a 10 mg/día de prednisona o equivalentes no aumentan la pérdida ósea fisiológica. Dykman y cols. [92] defienden que la pérdida ósea no depende de la dosis diaria sino de la dosis acumulada. No obstante esta dosis no ha sido establecida. En niños, la dosis a partir de la cual se produce pérdida ósea se ha cifrado en 0.15 mg/kg/día de prednisona o equivalentes.

Un estudio reciente [204] llevado a cabo en pacientes con síndrome de Cushing curados parece probar que la osteoporosis inducida por los glucocorticoides es un fenómeno reversible.

Patogénesis.

a) Efecto de los glucocorticoides sobre las células óseas.

Está demostrada la existencia de receptores para los glucocorticoides en los osteoblastos [40]. Ejercen una acción inhibitoria directa sobre estas células. In vivo se observa que los niveles séricos de osteocalcina disminuye durante la administración de glucocorticoides [271]. Este efecto depresor ya es aparente a las 24 horas de administración del fármaco y se correlaciona con la dosis. Asimismo, los niveles de procolágeno I-C, un propeptido sérico que constituye un marcador de formación ósea, también disminuye con el tratamiento glucocorticoideo.

Se ha sugerido un efecto directo sobre los osteoclastos [118], si bien no ha sido confirmado suficientemente.

Además de los efectos directos, ejercen un efecto indirecto sobre las células óseas modulando sus respuestas frente a la hormona paratiroidea (PTH) y frente a la 1,25 dihidroxivitamina D₃, al aumentar el número de receptores de ambas y aumentan la respuesta de la adenilato ciclasa [118] a la PTH, con el consiguiente aumento en la producción de AMPc.

b) Efecto sobre la homeostasis cálcica.

Los glucocorticoides modulan la actividad de la hormona paratiroidea (PTH). En sujetos sanos, el cortisol produce un aumento de la PTH y en pacientes tratados crónicamente con glucocorticoides, parece existir un hiperparatiroidismo secundario [118]. Probablemente ejerzan un efecto estimulador directo sobre las glándulas paratiroides.

Está perfectamente documentado que inhiben la absorción fraccionada de calcio por el intestino delgado [181], que es una función dependiente de la vitamina D. Sólo la absorción activa se altera; la absorción difusional permanece inalterada. El efecto sobre la absorción intestinal [134] ocurre en las primeras semanas de administración y es dependiente de la dosis.

La capacidad de los glucocorticoides de disminuir la absorción intestinal de calcio y de aumentar su eliminación urinaria se han invocado como determinante indirecto del aumento de la actividad paratiroidea [198].

La administración de glucocorticoides no parece variar los niveles de vitamina D. Así, Hahn y cols [134] han demostrado que el descenso de la absorción intestinal de calcio que se observa al iniciarse la terapéutica glucocorticoidea se acompaña de un significativo aumento de los niveles circulantes de 1,25(OH)₂D₃. En pacientes tratados crónicamente estos niveles son normales y el metabolismo de esta vitamina permanece inalterado mientras persiste la inhibición de la absorción cálcica. Además, los efectos depresores de la absorción cálcica intestinal solo remiten parcialmente con la administración de dosis farmacológicas de calcitriol [45].

La excreción urinaria de calcio aumenta sustancialmente en pacientes tratados crónicamente con glucocorticoides [321], la hipercalciuria es consecuencia de la supresión de la reabsorción tubular de calcio, producida por un efecto directo sobre las células renales.

c) Otros efectos.

Además de la acción sobre las células óseas y sobre la homeostasis cálcica, existen otros efectos que potencialmente pueden favorecer la actividad osteopenizante de los glucocorticoides. Así, disminuyen la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), que posee una importante actividad anabólica sobre el hueso.

También tienen efecto sobre la ACTH, por lo que varones tratados con glucocorticoides tienen los niveles séricos de testosterona disminuidos; probablemente debido a la disminución de la producción androgénica suprarrenal [296]. El tratamiento con glucocorticoides inhibe la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas tanto en varones como en mujeres [198]. También inhiben la formación de estrona a partir de la androstendiona, con lo que disminuyen los niveles séricos de la hormona estrogénica más importante después de la menopausia.

Así mismo, los efectos miopáticos inducidos por los glucocorticoides, también favorecen la pérdida ósea [197].

El tratamiento glucocorticoide es, sin duda, el más importante en cuanto a su repercusión sobre la masa ósea y su incidencia en la población. A él nos referimos específicamente en otro apartado.

1.2.3.2 Anticoagulantes

El tratamiento sustitutivo en el hipotiroidismo también se asocia a menudo a osteoporosis.

Heparina. La administración de heparina de forma crónica (6 meses o más) a dosis superiores a 10.000-15.000 U/día se ha asociado a osteoporosis, tanto en humanos [120,131]

como en animales [24]. Es un fenómeno raro [24] que afecta tanto al hueso cortical como al trabecular [120].

No hay diferencia en el efecto osteopenizante entre la heparina convencional y las heparinas de bajo peso molecular cuando se utilizan a dosis con la misma actividad [158].

La osteoporosis secundaria al tratamiento con heparina se produce en parte por un aumento marcado de la resorción ósea al potenciarse los efectos de la PTH y disminuir la función osteoblástica [300]. El mecanismo de acción es similar al de la mastocitosis [107,300], donde el aumento de la resorción estaría mediado por la heparina o la prostaglandina E₂ contenida en los gránulos de los mastocitos [24]. También interviene la disminución de la síntesis de colágeno, ya que la heparina nativa y las heparinas de bajo peso molecular la inhiben *in vitro* [157,158]. La inhibición se relaciona con el grado de sulfatación de la heparina y es independiente de la actividad anticoagulante [158].

La osteoporosis responde favorablemente a la supresión de la heparina y su sustitución por cumarínicos. El riesgo de osteoporosis disminuye cuando se utilizan dosis bajas (inferiores a las dosis anticoagulantes habituales) [302].

Cumarínicos. El tratamiento con cumarínicos durante más de 5 años disminuye los niveles sanguíneos de osteocalcina, pero no modifica la masa ósea ni otros marcadores del metabolismo óseo [70].

1.2.3.3 Diuréticos

No todos los diuréticos tienen el mismo efecto sobre el metabolismo óseo. La furosemida tiene un efecto hipercalcúrico y, por tanto, puede constituir un factor de riesgo de osteoporosis [153]. En algunos pacientes la hipercalcemia se asocia a un aumento de los niveles de osteocalcina, que indica un aumento del recambio óseo, al igual que sucede con la hipercalcemia idiopática.

Por el contrario, la hidroclorotiacida actúa reduciendo la calciuria. También disminuye los niveles de osteocalcina en aquellos pacientes en que se hallan elevados y que

suelen ser los que mantienen una densidad mineral ósea más cercana a la normal, lo que ha inducido a pensar que la osteocalcina es un marcador de los pacientes en quienes la hiperactividad osteoblástica protege al hueso contra la resorción de origen paratiroideo [153]. Esta idea ha permitido sugerir que la ausencia de aumento de la osteocalcina en los pacientes hipercalcémicos señala a los que tienen mayor riesgo de padecer osteoporosis y que, por tanto, requieren tratamiento tiacídico [153].

En todo caso, ante una persona con riesgo de osteoporosis que requiera tratamiento con diuréticos daremos prioridad a las tiacidas.

1.2.3.4 Agonistas LHRH

El tratamiento con análogos de la LHRH, que se ha demostrado eficaz en las enfermedades dependientes del estrógeno [344], induce la supresión de las hormonas sexuales femeninas hasta un nivel similar al de la postmenopausia [344]. Es comprensible que este tratamiento motive alteraciones óseas similares a las de la hipoestrogenemia.

Así, se ha observado que el tratamiento disminuye significativamente la densidad mineral ósea vertebral en los meses siguientes a su inicio [344]. La pérdida de densidad mineral ósea cortical es más controvertida, ya que mientras unos autores hallan pérdida en el fémur [135], otros no obtienen los mismo resultados en el radio [344].

La reversibilidad de la osteoporosis es igualmente discutida. Para unos la pérdida parece irreversible, ya que no hay recuperación de la densidad mineral ósea un año después del cese del tratamiento [135]; para otros la pérdida es reversible [344].

1.2.3.5 Citostáticos

En el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama, en estadio II, con el régimen CMF (ciclofosfamida, metrotexato, 5-fluorouracilo), se ha asociado a un mayor riesgo de presentar osteoporosis; aunque ésta se halla relacionada a la menopausia precoz que provoca (hay amenorrea por insuficiencia ovárica en el 70-80% de los casos, que suele ser permanente en mujeres mayores de 40 años) [4]. Las pacientes tratadas y amenorreicas tienen

una densidad mineral ósea espinal inferior a las no amenorreicas, aunque, en aquel caso, los valores son similares a los observados en mujeres control postmenopáusicas [4].

La ciclosporina A es un inmunosupresor que se utiliza en el trasplante de órganos y diversas enfermedades autoinmunes. Los estudios *in vitro* indican que inhibe los efectos resorptivos de factores locales como la interleucina-1, el factor activador de los osteoclastos, la PGE₂ y de factores generales como la PTH y la 1,25(OH)₂D₃ [16]. Sin embargo, estudios *in vivo* en ratas indican que la administración de ciclosporina A provoca un aumento de recambio óseo en relación con la dosis y la duración de la administración, que motiva un estado osteoporótico [233]. La supresión de la ciclosporina A motiva una restauración incompleta de volumen óseo, lo cual puede tener importantes implicaciones clínicas [301].

1.2.3.6 Tamoxifeno

El tamoxifeno, utilizado en el tratamiento de las neoplasias de mama con receptores para estrógenos, parece preservar la masa ósea durante el primer año de tratamiento, a pesar de su efecto antiestrogénico [333]. Esta contradicción se explica por qué actúa como agonista o antagonista de los estrógenos, dependiendo de los tejidos y la especie animal [333].

1.2.3.7 Neurolépticos

Se han descrito algunos casos de osteoporosis como efecto secundario de tratamiento con neurolépticos [15,173]. La osteoporosis asociada a neurolépticos podría estar en relación con el aumento de la prolactina que se produce al disminuir la síntesis de dopamina en el hipotálamo [15] y ya se conoce la asociación de la hiperprolactinemia con la disminución de la densidad mineral ósea. No puede descartarse tampoco un efecto directo de los neurolépticos sobre el hueso, aunque no parece probable [15]. La hiperprolactinemia secundaria al tratamiento neuroléptico mejora con bromocriptina [173], aunque se desconoce si ello repercute en las otras alteraciones asociadas.

1.2.3.8 Teofilina

En modelos animales, se ha observado que la teofilina aumenta la excreción urinaria de calcio, disminuye el calcio corporal total en relación con el peso, y reduce las concentraciones de $25(\text{OH})\text{D}_3$; lo que sugiere que promueve la pérdida de calcio esquelético, por lo que podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis en los humanos [108]. El mecanismo por el que actuaría, sería la inducción del sistema microsomal hepático; sistema que también aumenta el metabolismo de la vitamina D cuando es inducido por los barbitúricos o la fenitoína [108].

También se ha sugerido que este fármaco actúa sobre el metabolismo fosfocálcico a través de la estimulación de la resorción ósea mediada por la PTH [108].

1.2.3.9 Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio son un grupo de fármacos con efecto sobre el miocardio, el marcapasos cardíaco y el músculo liso, que se utilizan en el tratamiento antianginoso, antiarrítmico y antihipertensivo. Su acción se realiza en los canales de calcio celulares; su efecto sobre el hueso es poco conocido, pero se ha sugerido que podrían producir alteraciones en el metabolismo fosfocálcico al interferir en el manejo del calcio. Sin embargo, los escasos estudios realizados con nifedipino administrado de forma crónica indican que no se asocia a efectos adversos ni beneficiosos sobre el metabolismo óseo [5].

1.2.4. OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR TÉCNICAS TERAPÉUTICAS

1.2.4.1 Nutrición parenteral total

Las alteraciones óseas relacionadas con la nutrición parenteral fueron descritas por vez primera en 1980 [307]. Los estudios histomorfométricos han puesto de manifiesto que

las alteraciones óseas eran de tipo osteomalácico [158], si bien en algunos casos se ha hallado osteoporosis [12].

1.2.4.2 Trasplantes

Trasplante de medula ósea. Kelly y cols. [175] encuentran una densidad mineral ósea disminuida en hombres y mujeres que han recibido un trasplante alogénico de medula ósea por diversas enfermedades hematológicas. La disminución se encuentra tanto en la columna como en el cuello femoral. A pesar de que en un principio esta reducción podría atribuirse al tratamiento previo con ciclosporina y glucocorticoides o a un posible hipogonadismo, el estudio de estas y otras variables parece indicar que la osteoporosis sólo está relacionada con la existencia de la enfermedad y del propio trasplante.

Llama la atención que en el mieloma múltiple se ha citado un aumento de la densidad mineral ósea axial después del autotrasplante de células madre pluripotenciales sanguíneas precedido de altas dosis de quimioterapia e irradiación corporal total; en cambio, no se han observado variaciones en densidad mineral ósea femoral [178].

Trasplante renal. La densidad mineral ósea del cuello femoral está reducida en los trasplantados renales [4], aunque la densidad mineral ósea axial y en antebrazo son normales [227]. En algunos casos pueden aparecer fracturas patológicas. No se ha encontrado relación entre la densidad mineral ósea y la duración del trasplante [4]. Los diversos autores sugieren que la disminución de la densidad mineral ósea femoral en los trasplantados sería consecuencia del tratamiento esteroideo al que están sometidos [4,227].

Seis o más meses después de un trasplante renal persiste una alteración de la función paratiroidea a pesar de haberse conseguido una normalización del estado metabólico, incluida la calcemia [227]. Esta alteración consiste en la persistencia de niveles altos de PTH y una respuesta a la calcemia disminuida [4,227]. Ello sugiere que tras un trasplante renal el hiperparatiroidismo asociado a la insuficiencia renal se resuelve sólo de forma parcial [4], aunque dicha anomalía no parece afectar a la densidad mineral ósea [227].

Trasplante hepático. Las complicaciones osteoarticulares postrasplante hepático no sépticas se diferencian de las del renal por una menor frecuencia de osteonecrosis asépticas y un mayor número de fracturas espontáneas [323]. Tales diferencias estarían en relación con las dosis de glucocorticoides empleadas y sobre todo con el estado óseo antes del trasplante [323].

La principal complicación ósea de estos trasplantes son las fracturas, en especial las vertebrales [93,323]. La máxima frecuencia de fracturas vertebrales se da entre el primer y segundo trimestre postrasplante [93,323]. Ello podría estar condicionado por la presencia de osteoporosis por la hepatopatía antes del trasplante. Las densidades minerales óseas más bajas se encuentran en las colestasis crónicas, que son las que presentan mayor número de fracturas vertebrales durante el primer año postrasplante [323], aunque también puede influir el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides [93,323], la malnutrición y malabsorción, la inmovilización y el tratamiento con ciclosporina [93]. Los bolos de glucocorticoides en los casos de rechazo no parecen influir en la aparición de fracturas vertebrales [323].

El trasplante hepático en mujeres con cirrosis biliar primaria se acompaña de una disminución de la densidad mineral ósea axial en los tres primeros meses, cifrada en un 18% anual [93]. Posteriormente la densidad mineral ósea vertebral aumenta hasta el final del primer año a un ritmo del 5.9% anual, siendo similar a los valores postrasplante a los 12 meses; a partir del segundo año hay una desaceleración del ritmo de aumento de la densidad mineral ósea, siendo del 2.7% entre los 12 y 24 meses y del 1.2% entre los 24 y 36 meses [93]. A los 24 meses la densidad mineral ósea vertebral es un 5% superior a los valores postrasplante [93]. De esta forma se observa que un trasplante hepático ortotópico detiene la pérdida de masa ósea y la restablece hacia la normalidad pasados 2-3 años [93].

Trasplante cardíaco. La densidad mineral ósea (por TAC) está disminuida en los pacientes candidatos a trasplante, quizá en relación con los factores asociados con la enfermedad cardíaca y el tratamiento postrasplante del bajo gasto cardíaco; la disminución es más importante en los pacientes de mayor edad [234]. La administración de glucocorticoides postrasplante añade otro factor de riesgo para la aparición de fracturas vertebrales [234].

1.3 POSIBILIDADES DIAGNOSTICAS DE LA OSTEOPOROSIS.

1.3.1 DIAGNOSTICO POR LA IMAGEN DE LA OSTEOPOROSIS

Muchas veces se ha confundido la osteopenia como una perdida de masa ósea con la osteoporosis. Sin embargo, lo mismo de cierto es que la osteoporosis se caracteriza por ser un proceso osteopénico, como que la osteopenia se puede presentar en otros procesos óseos metabólicos: osteomalacia, osteodistrofia y osteolisis tumorales primarias (mielomatosis difusa osteoporótica) o secundarias (osteolisis tumoral).

Por tanto el diagnostico de una osteopenia no siempre es sinónimo de osteoporosis y es preciso señalar cómo el diagnostico nosológico en estos casos pasa por dos fases:

- diagnostico propio de la osteopenia
- diagnostico diferencial entre los distintos procesos que se acompañan de osteopenia.

El desarrollo de métodos útiles para la valoración cuantitativa de la masa ósea ha sido un objetivo prioritario de investigación de la tecnología médica de las últimas décadas. Con ellos se pretende detectar precozmente la osteoporosis, evaluar su progresión y monitorizar la respuesta a los tratamientos instaurados. Hay acuerdo generalizado en que la radiología convencional no es útil.

Como ya se dijo anteriormente, el esqueleto se compone de un 80 % de hueso cortical o compacto y de un 20 % de hueso trabecular o esponjoso. El esqueleto periférico está predominantemente formado por hueso cortical, en tanto que la columna vertebral representa una combinación de hueso esponjoso (cuerpos vertebrales) y hueso compacto (plataformas vertebrales y arcos posteriores). El hueso trabecular, con una relación superficie/volumen elevada, tiene una velocidad de recambio unas ocho veces mayor a la del hueso compacto y es mucho más sensible a los cambios metabólicos. Esto lo convierte en el principal lugar para la detección de la perdida ósea en las fases tempranas y para la monitorización de la eficacia en los diversos tratamientos.

Se han utilizado diversos métodos en el examen cuantitativo del esqueleto, con una sensibilidad, precisión y fiabilidad variables.

-la *precisión o reproductibilidad* de una técnica es la capacidad de que las medidas repetidas con ella sobre un mismo hueso den una variación insignificante por error. El termino hace referencia a la reproductibilidad longitudinal en estudios seriados y es la característica más importante si se trata de medir variaciones sucesivas en el tiempo, por ejemplo, la eficacia de un determinado tratamiento [115]. Generalmente se expresa como el error estándar de la regresión lineal que valora la densidad mineral ósea (DMO) en función del tiempo, también denominado coeficiente de variación. La precisión se optimiza si se calibra repetidamente con un fantoma [4] durante el período del estudio.

-La *sensibilidad* de un método es su capacidad de distinguir un paciente o población patológica de la población normal. Es la cualidad de principal interés en las técnicas empleadas en el *screening* de osteoporosis en las grandes poblaciones.

-La *fiabilidad* de una técnica indica que la medida obtenida es la expresión real y verdadera de la DMO; se cuantifica por el error estándar de la regresión lineal de la DMO obtenida en relación con el contenido cálcico verdadero. Así como para hacer un seguimiento se busca la máxima precisión, para determinar el riesgo de fractura se exigen la máxima fiabilidad y sensibilidad [348].

Los primeros métodos que se desarrollaron fueron la radiogrametría y la densitometría fotónica simple, que analizan principalmente el hueso cortical del esqueleto periférico. En la última década han surgido nuevas técnicas que permiten la cuantificación de la DMO en la columna, la localización que más precozmente se afecta en la osteoporosis. La tomografía computadorizada cuantitativa proporciona una medición del hueso trabecular de la esponjosa vertebral o de otras localizaciones, mientras que la densitometría fotónica dual y su variante, la densitometría dual con rayos X [213], miden una mezcla de hueso compacto y esponjoso en la columna, la cadera o el esqueleto entero.

1.3.1.1 Radiografía convencional

La Radiografía convencional precisa para el diagnostico precoz de la Osteoporosis de al menos el 30% del mineral óseo. Las variaciones inherentes a criterios subjetivos, la luminosidad de la placa, superposición de elementos óseos en las proyecciones, etc, dificultan

la valoración. Es pues la radiología una técnica cualitativa que orienta en el diagnóstico de sospecha de la Osteoporosis, dando información de la estructura y forma de los huesos, así como de las fracturas producidas en el curso de la enfermedad.

1.3.1.2 Radiogrametría

Entre los métodos radiográficos de apreciación visual directa se utilizaron las radiografías de los huesos largos en proyección anteroposterior midiendo el espesor de la cortical. Los más utilizados fueron el segundo metacarpiano, el humero y la tibia [43]. Estos métodos requieren una técnica radiográfica óptima, la aplicación de las mismas características en todas las exploraciones y la utilización de placas muy sensibles. La medición se realiza en la mitad de la diáfisis y el resultado generalmente se expresa como el índice "espesor de la cortical/espesor total de la diáfisis". Aun aceptando que estos métodos fueran suficientemente sensibles, fiables y precisos, tienen escaso valor practico porque miden sólo el hueso cortical (resorción endostal). La resorción intracortical y la trabecular no quedan reflejadas [31].

De acuerdo con la morfología de las vértebras, radiografiadas desde D₃ a L₅, se puede obtener un índice vertebral, suma de la puntuación de las diferentes vértebras, de acuerdo con la siguiente escala (ver figura 7):

- vértebra normal, 1 punto
- vértebra bicóncava, 2 puntos
- vértebra fracturada o aplastada, 4 puntos

Un índice superior a 20 es indicativo de una osteopenia avanzada

Aunque en la practica se utiliza poco, puede determinarse el grado de trabeculación del hueso, tomando como ejemplo la cabeza y el cuello femoral. Es el conocido como índice de Signh [309] valoran las modificaciones que experimentan las trabéculas ojivales del hueso esponjoso del cuello femoral, en una escala de 1 a 7, teniendo como situaciones extremas la gran perdida de trabeculación (grado 1) o la normalidad (grado 7). Este índice es poco específico y reproduce escasamente el grado de osteoporosis vertebral, aunque quizás aporte una valoración aproximada de la resistencia del cuello femoral. Se trata además de una valoración subjetiva y de una posible marcada discrepancia interobservador.

Por todo ello la radiogrametría no puede hoy considerarse más que como un método histórico plenamente superado por otras técnicas.

1.3.1.3 Densitometría

La Densitometría permite cuantificar la pérdida o ganancia de la masa ósea en todas las regiones corporales de forma más segura y precoz que los métodos anteriores. Se basa en la absorción o atenuación por el esqueleto de una radiación procedente de un isótopo o de una fuente de rayos X y en la correlación existente entre la radiación absorbida y la masa ósea.

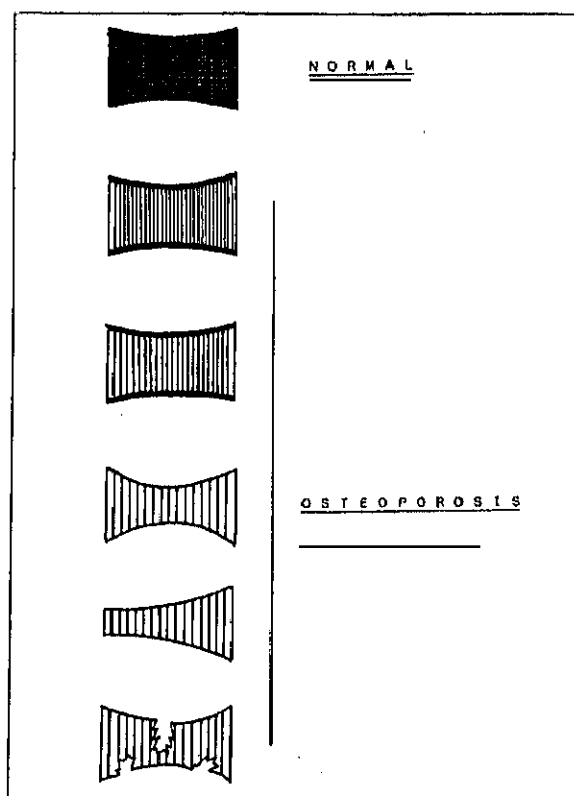


Figura 7. Diferentes grados de osteoporosis (el ejemplo corresponde a un cuerpo vertebral).

Métodos densitométricos.

a) Absorciometría fotónica simple con fuente de isótopo radiactivo (SPA) (Single Photon Absorptiometry).

Fue introducida en 1963 por Cameron y Sorensen. Se fundamenta en la atenuación que se produce en el paso de un haz monocromático de fotones a través de la región que se pretende estudiar y en la monitorización de la radiación no absorbida por un detector de centelleo de yoduro sódico, siendo la fuente radiactiva el I^{125} (28 KeV). El resultado se expresa como contenido mineral óseo (CMO) por unidad de longitud (g/cm). La dosis de radiación es de 10 mrem y el tiempo empleado de 15-20 min.

Su aplicación está limitada a huesos periféricos como la epífisis distal del radio y el calcáneo [218], donde el espesor de los tejidos blandos es pequeño. Como la epífisis distal del radio tiene una proporción de hueso trabecular semejante a la vertebral, la cuantificación de la masa ósea a ese nivel es un buen exponente de la masa ósea trabecular. La

determinación de metáfisis y diáfisis distal del radio implican hueso cortical. El inconveniente es la localización anatómica y la colocación del antebrazo.

Este método, al no poderse utilizar en las regiones clínicamente de mayor interés, como son la columna y el cuello del fémur y al no ser suficientemente predictivo de lo que ocurre en esas regiones, no ha resistido la competencia de técnicas que cubren mejor estos objetivos. Pueden ser de utilidad como primera medida para seleccionar, a gran escala, individuos con marcada pérdida ósea y como dato predictivo de la fractura de Colles.

b) Absorciometría fotónica simple de rayos X (SXA).

De reciente aparición, presenta una fuente de rayos X que suministra un haz monoenergético de 29 KeV, ideal para separar el hueso de los tejidos blandos y que se aplica sobre todo a mediciones óseas del antebrazo. La dosis de radiación es inferior a 5 mrem y el tiempo empleado de tan solo 3 min.

c) Absorciometría fotónica dual con fuente de isótopo radiactivo (DPA) (Dual Photon Absorptiometry).

Esta técnica consiste en que una fuente de gadolinio 153 emite fotones de dos energías diferentes (44 y 100 KeV), al ser el coeficiente de absorción fotoeléctrico dependiente de energía, la diferencia de atenuación de los dos picos de ésta distingue la atenuación ocasionada por los tejidos blandos de la debida al tejido óseo, en aquellas zonas donde hay distintas densidades de partes blandas como en la columna y la cadera. De esta forma es posible deducir la densidad de masa ósea eliminando la interferencia de los tejidos blandos interpuestos. Como fuente emisora se utiliza el isótopo Gd^{153} . La dosis de radiación es de 10 mrem y el tiempo empleado de 20-40 min. El detector se halla acoplado al emisor y ambos se desplazan conjuntamente en sentido longitudinal y lateral. Tiene el inconveniente de necesitar un recambio periódico cada 12-18 meses de la pastilla del isótopo, su elevado costo (Aproximadamente el doble de la SPA y produce imágenes artefactadas en presencia de osteofitos, degeneraciones discales o calcificaciones vasculares).

La medición refleja tanto el hueso esponjoso como el compacto. En la columna la zona preferida es la que comprende la vértebras lumbares segunda, tercera y cuarta, incluyendo los cuerpos vertebrales, los elementos posteriores y los discos intervertebrales. En el tercio proximal del fémur se miden separadamente el cuello femoral, la región trocantérea y el triángulo de Ward, que es la zona radiológica de menor densidad situada en la base del cuello femoral.

El error de precisión a corto plazo en jóvenes sanos utilizando una fuente nueva de Gd^{153} es de 1-2 %, pero la precisión es menor a largo plazo y en los grupos de edad avanzada y sujetos osteoporóticos (2-4 %). Haciendo correcciones para los efectos de disminución de la actividad de la fuente, la precisión se estima en un 2-4 % para la columna y en un 4 % para la cadera [218]. La menor precisión en la cadera se debe a la mayor variabilidad en la distancia entre la fuente y la cadera en comparación con la columna. La fiabilidad es del 1-2 % en fantasmas, del 3-6 % para la columna y del 3-4 % para el cuello femoral. La presencia de grasa medular tiene solo un pequeño efecto sobre la fiabilidad de esta técnica.

La absorciometría isotópica dual ofrece una pobre resolución de imagen espacial (unos 3-5 mm), lo que puede dificultar enormemente la separación entre los distintos cuerpos vertebrales en pacientes osteoporóticos. Como integra hueso compacto y esponjoso, la sensibilidad es probablemente inferior a la de la Tomografía computadorizada cuantitativa, que mide selectivamente el hueso trabecular. En la columna los valores pueden ser falsos por patología vertebral sobreañadida [218]. La calcificación marcada de la aorta, la enfermedad degenerativa hipertrófica, las tabletas ingeridas que contengan calcio o el contraste baritado en el aparato digestivo, la espondilolistesis y los artefactos como los botones o hebillas, pueden dar falsos valores altos. La laminectomía da falsos valores bajos y los aplastamientos vertebrales, la escoliosis y otras deformidades vertebrales y las enfermedades óseas localizadas pueden alterar el resultado, tanto aumentando como disminuyendo los valores. Estos factores de error son más frecuentes a medida que la edad es más avanzada; por ello no son importantes en estudios de la población o en exámenes individuales en edades cercanas a la menopausia, pero a partir de los 60 años es recomendable hacer radiografías para detectar alguno de los factores citados. En el extremo superior del fémur los factores de error son mucho menos frecuentes.

d) Absorciometría fotónica dual con fuente de rayos x (DXA) (Dual X Ray Absorptiometry).

Aunque la técnica de la absorciometría dual por rayos X se desarrolló entre las décadas de 1960 y 1970, su amplia difusión se ha producido en la última década. En 1987 se comercializaron los primeros densitómetros por rayos X.

La técnica es conceptualmente similar a la densitometría fotónica dual, pero ofrece numerosas ventajas adicionales: mejor resolución de imagen, mayor precisión, mayor fiabilidad, menor irradiación, menor tiempo de exploración y estabilidad de la fuente [122].

Con esta técnica son proporcionados dos haces de fotones de diferente energía. Básicamente existen dos prototipos de aparatos de DXA, unos en los que la energía de rayos X es alternativamente pulsada entre los 70-140 KeV, con fotones de una sola energía presentes en un momento (Sistemas QDR 1000) y otros en los que el tubo de rayos X tiene un filtro para generar fotones de dos energías simultáneamente (Sistemas DPX y XR-26).

Presenta una fuente de rayos X que suministra un haz monofotónico de 29 KeV, superior a la de una fuente de isótopos, ideal para separar el hueso de los tejidos blandos, con una precisión unas tres veces superior a la fotónica dual y que se aplica sobre todo a mediciones óseas del antebrazo. La estabilidad de la fuente de rayos X elimina cualquier error de precisión debido a una disminución de actividad de la misma (sólo requiere el recambio del tubo de rayos X cada 6-7 años). La dosis de radiación es inferior a 1 mrem y el tiempo empleado de tan solo 5-10 min.

Además de las exploraciones de columna y fémur (figuras 8 y 9), puede determinar la cantidad de masa ósea del cuerpo entero con gran rapidez (10-20 min.) y precisión (1-2%)[172], así como la masa del tejido blando muscular y graso. También es posible seleccionar regiones esqueléticas como el antebrazo o el calcáneo.

El error de precisión de la densitometría fotónica dual de rayos X a largo plazo es del 0.6% y a corto plazo oscila entre el 1.2-2% en fémur, lo que supone una mejoría notable respecto a la dual isotópica. La mejoría en la precisión a corto plazo probablemente se deba al mayor flujo de fotones con los rayos X, lo que condiciona una mayor resolución de imagen que posibilita la definición de los espacios vertebrales. Diversos estudios comparativos han mostrado que las cifras de densidad de masa ósea de la columna en proyección

anteroposterior y del fémur, obtenidas por rayos X, son inferiores a las halladas mediante la fuente de isótopos [213].

Algunos trabajos [294,334], indican que la exploración lateral aumenta significativamente la sensibilidad para discriminar osteoporóticos y controles y para detectar la pérdida ósea por la edad; sin embargo la precisión y la fiabilidad son menores que en la anteroposterior.

Indicaciones de la densitometría. En los últimos años se está haciendo un gran esfuerzo para racionalizar el uso de la densitometría. El *Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation* de los Estados Unidos ha propuesto recientemente cuatro indicaciones [166]: a) deficiencia estrogénica; b) anormalidades vertebrales y "osteopenia" radiográfica; c) glucocorticoterapia prolongada y d) hiperparatiroidismo asintomático primario. A juicio de algunos autores [290] estas indicaciones no cubren todas las posibilidades de aplicación clínica y algunas son imprecisas. Es discutible la indicación de "osteopenia radiográfica". Si hay un acuerdo generalizado en que la radiología convencional no sirve para detectar la "osteopenia" en ausencia de fractura, parece poco afortunado introducir este concepto como indicación, porque se presta a una demanda exagerada de exploraciones innecesarias. En el *Consensus Development Conference* celebrada en Copenhage en Octubre de 1990 se concretan tres indicaciones: a) individuos asintomáticos, particularmente mujeres postmenopáusicas, para decidir si está indicada la intervención terapéutica sobre la base de un riesgo aumentado de fractura; b) diagnóstico de la osteoporosis en pacientes con síntomas o con otras indicaciones clínicas, tales como la sospecha de baja masa ósea en las radiografías y c) monitorizar la eficacia del tratamiento.

a) Detección precoz de la pérdida ósea.

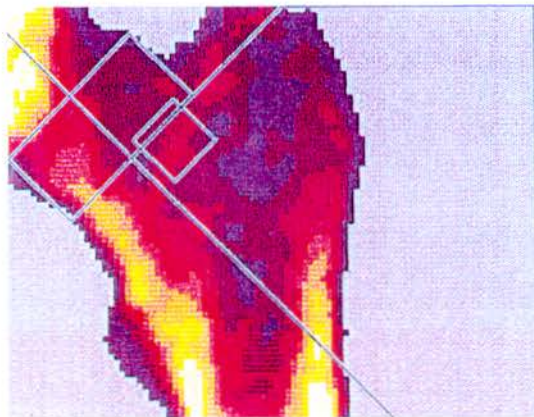
La densitometría permitiría seleccionar los casos con masa ósea baja que deben ser tratados con cualquiera de las modalidades terapéuticas existentes. Si los valores de masa ósea están dentro de una desviación standard respecto a la media, en mujeres postmenopáusicas, debería repetirse el estudio en un intervalo de 2-5 años para reevaluar el riesgo.

b) Confirmación de la Osteoporosis radiológica.

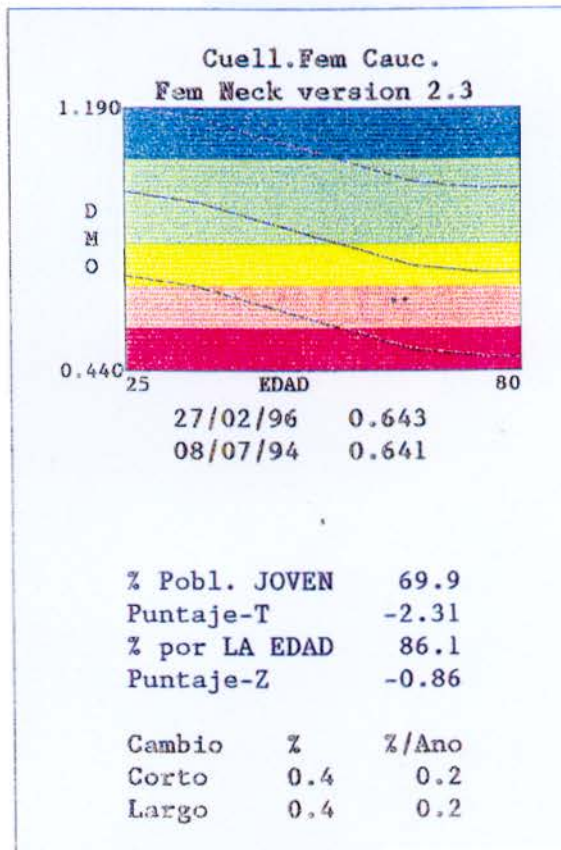
Nombre **AZORIN SEBASTIAN M^a C.**
 ID **12936**
 Edad **63** Sexo **Mujer**

Origen **BLANCA**
 Altura **154**
 Peso **60**

L  H Cadera Iz 27/02/96 Secuencia 2



Hueso imagen no para diagnóstico



Posición Manual

	DMO	CMO	LONG
	g/cm ²	g	cm
Cuell.Fem	0.643	2.898	1.50
Trocánter	0.558	7.066	
Tri.Ward	0.605	0.605	1.00

Estdr. CVs para cuello DMO: 1.2 CMO: 1.7 Vea Guía otros CVs.
 1.0 x 1.0 mm, 45 mm/s, 9.00 cm Rev. 2.5.0 / 1.3.0 Calib. 08/07/95

COMENTARIOS

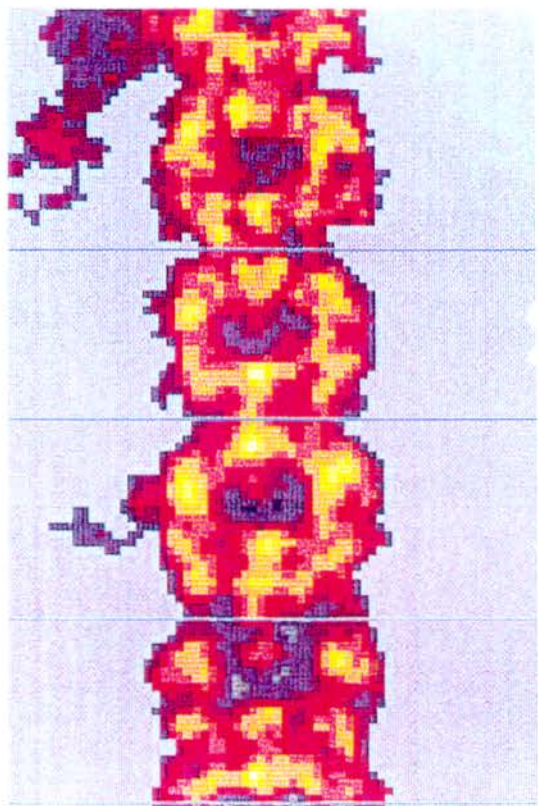
ENDALAND

Figura 9. Densitometría de cuello femoral

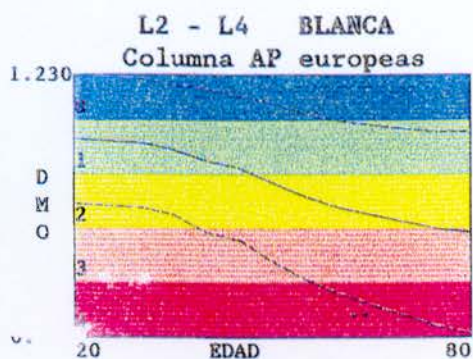
Nombre AZORIN SEBASTIAN M^a C.
ID 12936
Edad 63 Sexo Mujer

Origen BLANCA
Altura 154
Peso 60

L  H Colum. AP 27/02/96 Secuencia 1



Hueso imagen no para diagnóstico



27/02/96 0.564
08/07/94 0.562

% Pobl. JOVEN 53.7
Puntaje-T -5.40
% por LA EDAD 66.8
Puntaje-Z -2.26

Cambio % %/Año
Corto 0.4 0.3
Largo 0.4 0.3

Posición Manual MD

	DMO g/cm ²	CMO g	LONG cm
L2	0.587	7.402	3.15
L3	0.582	9.687	3.75
L4	0.525	7.748	3.45
L2 - L4	0.564	24.84	10.35

Estdr. CVs para L2-L4 DMO: 1.0 CMO: 1.5 Vea Guía otros CVs.
1.5 x 1.5 mm, 30 mm/s, 9.90 cm Rev. 2.5.0 / 1.3.0 Calib. 08/07/95

COMENTARIOS

ENDORLAND

Figura 8. Densitometría de columna lumbar

Es considerable el numero de diagnósticos de Osteoporosis ante hallazgos radiológicos de anomalías morfológicas y/u osteopenia que no corresponden necesariamente a una masa ósea baja. Su cuantificación densitométrica permite un diagnostico correcto de Osteoporosis, evitando otras pruebas diagnosticas y tratamientos innecesarios.

c) Seguimiento de tratamiento.

La densitometría ósea, para valorar la eficacia del tratamiento instaurado de acuerdo con los criterios señalados debe realizarse anualmente. Asimismo deben corregirse los valores de masa ósea con el umbral de fractura, ya que en algunas edades puede superponerse con valores considerados normales.

d) Tratamientos prolongados con glucocorticoides.

En tratamientos crónicos con glucocorticoides como en el asma bronquial, colagenosis, vasculitis y trasplantes se conduce al paciente a una Osteoporosis Secundaria de consecuencias potencialmente graves, sobre todo si asociamos los tratamientos a inmunosupresores. Por eso, esta Osteoporosis debe tenerse en cuenta cuando se inician y se mantienen estos tratamientos [56,130]. La medida de la masa ósea vertebral puede servir para la monitorización de la dosis esteroidea de los pacientes trasplantados [5], aconsejando realizar una densitometría en estos pacientes cada seis meses para realizar ajustes terapéuticos , incluyendo a los fármacos antirreabsortivos óseos.

e) Hiperparatiroidismos.

Muchos de estos pacientes tienen una masa ósea inferior a lo normal, especialmente en hueso cortical [306]. La determinación periódica cada 6-12 meses de la masa ósea permitirá saber cuando se alcanza un nivel de alto riesgo de fractura para indicar la cirugía paratiroidea, especialmente en el paratiroidismo primario asintomático. El seguimiento de estos paciente paratiroidectomizados ha demostrado una remineralización de la masa ósea a los 6 meses [259].

f) Otras aplicaciones.

En situaciones de inmovilización prolongada, el síndrome de malabsorción intestinal, la amenorrea prolongada en mujeres premenopáusicas, alcoholismo crónico, tratamientos con anticomieles, etc, se reduce frecuentemente la masa ósea [206] y por tanto su cuantificación es útil para instaurar un tratamiento que frene la pérdida de la masa ósea.

Interpretación de la densitometría. Para la valoración del riesgo de fractura se han utilizado tres referencias: el *T-score*, el *Z-score* y el umbral de la fractura [287].

El *T-score* toma como referencia el promedio máximo de densidad de masa ósea al cual se llega alrededor de los 30 años. Se consideran como normales los valores que están por encima o por debajo de esta línea en dos desviaciones estándar. El inconveniente de esta referencia está en que a partir de los 60 años más de la mitad de la población está por debajo de la línea inferior de la normalidad (*T-score*-2). Es pues, una valoración poco discriminativa y excesivamente alarmista.

El *Z-score* toma como referencia el promedio de la densidad de masa ósea en relación con la edad y el sexo. La banda de la normalidad se extiende en dos desviaciones estándar por encima y por debajo de este promedio. Dado que la densidad de masa ósea disminuye con la edad, a partir de alrededor de los 60 años van aumentando progresivamente los casos que se saben tienen riesgo elevado de fractura pero que de acuerdo con esta valoración serían "normales".

El umbral de la fractura es el valor de la densidad de masa ósea por debajo del cual se considera que aumenta el riesgo de la fractura no traumática. Es necesario consensuar cual es el valor del umbral de fractura. La cifra es necesariamente arbitraria y por ello no hay una concreción unánimemente admitida. A medida que el umbral se coloca más alto, disminuye la especificidad pero aumenta la sensibilidad y a medida que se coloca más bajo sucede lo contrario. Riggs y Wahner con el densitómetro dual de fuente de isótopos, establecieron este umbral de fractura precisamente en el nivel *T-score*-2. Se sitúa de esta forma en 0.980 g/cm². En la actualidad usando el método ROC (Receiver Operating Characterictics) se tiende a admitir que el mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad se obtiene cuando el 90% de los osteoporóticos con fractura están correctamente clasificados [261].

No cabe de duda que los valores situados por debajo del umbral de fractura deben considerarse subsidiarios de tratamiento, Tampoco es discutible que los valores que están por encima de *T-score* son normales. La duda puede surgir entre ambos valores.

Algunos autores son partidarios de graduar el riesgo de la fractura y aplican los calificativos de "leve", "moderado" o "importante" según el valor obtenido por la densidad mineral ósea. Esta división es arbitraria y en opinión del otros autores [290], lejos de resultar simplificadora puede comportar errores de interpretación tanto para el clínico como para el paciente conocedor del dictamen. En este sentido, estos últimos autores, creen más útil referir el resultado de densidad mineral ósea obtenido respecto al umbral de fractura, es decir, señalando tan sólo si está por encima o por debajo de este umbral. Los pacientes con una densidad mineral ósea superior al umbral de fractura pero inferior al *Z-score* 0 se encuentran en una situación delicada que compromete al médico en su diagnóstico y actitud terapéutica. Es sumamente importante en estos casos que el médico se plantee que edad tiene el enfermo y cual es la pendiente de pérdida que se espera a partir de esa edad. Con ello el clínico podrá intuir si la densidad mineral ósea del enfermo va a colocarse en un plazo razonable de tiempo por debajo de este umbral de fractura. Esta perspectiva permitirá al médico iniciar una profilaxis eficaz de la osteoporosis en este grupo de pacientes y el tratamiento de la propia osteoporosis en aquellos sujetos cuya densidad de masa ósea ya se encuentra por debajo del umbral de fractura.

Factores que influyen sobre la evaluación densitométrica. La densitometría radiológica digital y la densitometría fotónica isotópica dual se basan en los mismos principios físicos, si bien la utilización de tubos de Rayos X como fuente de energía en la densitometría isotópica digital consigue unos picos fotoeléctricos más homogéneos y estables, al no interferir la vida media del isótopo. Por otra parte el mayor desarrollo tecnológico e informático ofrece una mejor calidad de imagen con lo cual, aparte de una mejor discriminación de los límites óseos, permite visualizar alteraciones que pueden influir en la valoración final del valor de masa ósea obtenido. Salvando estas diferencias las causas de error afectan de manera similar a ambas técnicas.

Los valores que pueden influir en la calidad de la evaluación densitométrica, aunque siempre actúan conjuntamente, para su mejor comprensión se pueden dividir en factores dependientes de la instrumentación de medida, del explorador y del sujeto explorado.

a) Factores dependientes de la instrumentación de medida.

Dentro de estos factores se encontrarían las posibles alteraciones de la fuente de Rayos X, los componentes mecánico-electrónicos y el software de cada aparato. Los dos primeros sólo influirían en caso de desajuste o avería.

Con un mismo aparato de valoración de su precisión puede variar también en función del sector óseo explorado. La exactitud del sistema también varía sustancialmente en función de la complejidad geométrica del hueso a analizar.

b) Factores dependientes del explorador.

La adecuada colocación del paciente y la comprobación y ajuste manual de las zonas óseas de análisis por parte del explorador son fundamentales para una correcta densitometría.

La diferencia existente entre los valores del fantomas y las realizadas *in vivo* serían atribuibles a la diferencia en el posicionamiento y análisis en la imagen [125].

c) Factores dependientes del sujeto a explorar.

Con frecuencia se señalan los trastornos degenerativos artrósicos, calcificaciones interpuestas, heterogeneidad de los tejidos blandos e, incluso, la propia existencia del arco vertebral posterior como factores que pueden condicionar la exactitud o validez de la densitometría ósea [294]. Estos factores, dependientes de cada sujeto a explorar, son probablemente los más importantes, imprevisibles, difíciles de controlar y de estudiar, motivo por el cual son escasas las referencias bibliográficas de los mismos comparadas con las que analizan los otros factores comentados.

c₁. Influencia del arco vertebral posterior. En un estudio realizado *in vitro* con 15 especímenes vertebrales lumbares de cadáver. Se observó que aunque la pérdida de masa ósea se inicie en el hueso trabecular y la proporción de hueso trabecular/cortical sea sustancialmente diferente en el arco posterior, el grado de exactitud de la técnica permite su discriminación en proyección posteroanterior, sin influir *per se* la existencia de dicho arco [126].

Estudios de correlación entre densitometría posteroanterior y lateral *in vivo* muestran unos coeficientes de correlación inferiores que habría que atribuir a las diferencias de precisión y otros factores como tejidos blandos, cambios atróficos, etc. [213].

c₂. Influencia de la calcificaciones vertebrales interpuestas. Cannata y cols. observaron que la interposición de especímenes de aorta con calcificaciones visibles macroscópicamente en el estudio histológico y en estudios radiológicos *pre mortem*, que sólo en el caso de las calcificaciones extensas se producía un incremento significativo (5%) cuando se utilizaba un espécimen lumbar con masa ósea normal. Estos resultados matizan los de otros autores [20] que con un diseño metodológico distinto y sin separar cuantitativamente la magnitud de las calcificaciones vasculares, no encontraban interferencia por parte de las mismas, probablemente debido a la manifiesta osteopenia que se observaba en pacientes con arteriosclerosis con placas calcificadas extensas.

c₃. Influencia de la heterogeneidad de los tejidos blandos adyacentes al hueso, queda reflejada con gran claridad en un estudio *in vitro*, realizado con tres densitómetros de diferentes marcas comerciales, en el que se demostraba el idéntico comportamiento de los mismos al interponer equivalentes de grasa sobre los tres fantasmas de diverso contenido mineral. Al situar la grasa sólo sobre el hueso y no sobre el tejido blando, se observó una disminución lineal y proporcional a la cantidad de grasa.

Esta situación puede ser similar a lo que ocurre con relativa frecuencia a nivel de la cadera en sujetos osteoporóticos delgados, en los cuales la sustitución de hueso trabecular por grasa intraósea y el escaso panículo adiposo pueden producir unos valores de masa ósea inferiores a su valor real.

c₄. Influencia de la presencia de trastornos degenerativos artrósicos. Con la excelente imagen radiológica lograda en los densitómetros digitales es frecuente observar la presencia de osteofitos, esclerosis de los platillos y/o carillas articulares secundarias a cambios degenerativos artrósicos. La visualización de algún tipo de las alteraciones mencionadas debe hacernos matizar el propio dato densitométrico. Souza y col [313] en un estudio realizado mediante valoración densitométrica posteroanterior y lateral en pacientes artrósicos respecto a grupos de control, sanos de similar edad y sexo, observaron un 20 % de incremento de la densidad

de masa ósea en la densitometría posteroanterior del grupo de artrósicos respecto al control, mientras que en la densitometría lateral la densidad mineral ósea fue un 2 % inferior.

1.3.1.4 Resonancia nuclear magnética.

Las posibilidades de aplicación de la resonancia magnética nuclear (RMN) se van ampliando día a día. Estudios recientes señalan su utilidad en la medición de la densidad de masa ósea [218]. El cuerpo vertebral está compuesto por tres tipos de tejidos: óseo, hematopoyético y graso. Con el avance de la edad, no solo hay pérdida de la fracción mineral, sino que concomitantemente disminuye la médula hematopoyética y aumenta la grasa [85]. En consecuencia el tiempo de relajación T1 del cuerpo vertebral se acerca al de la grasa, que se caracteriza por un tiempo relativamente corto en T1 y T2.

La resonancia magnética puede ser especialmente útil en la información morfológica de la estructura trabecular, es decir de la calidad del hueso. Todavía no hay estudios que cifren la sensibilidad, la precisión y la fiabilidad en la cuantificación de la densidad de masa ósea.

1.2.1.5 Tomografía computadorizada cuantitativa.

Se basa esta técnica en la absorción de la radiación por finas secciones axiales de hueso. Es la única que determina la densidad ósea (peso/volumen). Permite además discernir entre hueso cortical y trabecular, lo que la hace aplicable tanto a vértebras como a huesos largos. Sus inconvenientes son las altas radiaciones del orden de 300-750 mrem, el tiempo empleado de 30 min y el alto coste de la misma.

1.3.1.6 Ultrasonografía ósea.

Se basa en que tanto la atenuación como la velocidad del sonido se correlacionan con la masa mineral al atravesar hueso. No utiliza radiación, el tiempo empleado es de 10-15

min, pero está aún por validar si además de apreciar la densidad, aprecia también la estructura del hueso.

La exploración es rápida, barata y además está exenta de radiación, lo que la convierte en una técnica atractiva en el estudio no invasivo de la osteoporosis, aunque deberán corroborarse su sensibilidad, precisión y fiabilidad antes de su difusión a la clínica.

1.3.1.7 Histología ósea.

Desde principios de los años 70, tras aparecer los plásticos pesados, como el metil metacrilato, para incluir las muestras sin descalcificación previa, en muchos centros se ha utilizado la histología ósea para el estudio de la patología metabólica del hueso. A lo largo de los años 70, la mayoría de los estudios se efectuaron bien con propósitos diagnósticos o para la evaluación histomorfométrica del volumen y recambio óseos en enfermedades metabólicas frecuentes del hueso, tales como la osteoporosis, el hiperparatiroidismo, la osteodistrofia renal y la enfermedad de Paget. Más recientemente, se ha utilizado la biopsia ósea para toda una serie de propósitos distintos, como: evaluación de los efectos de agentes terapéuticos en el volumen y recambio óseo, caso de los bifosfonatos [151, 316], flúor [199], estrógenos [317], metabolitos de la vitamina D, calcio y combinaciones de estos agentes; determinación de la concentración de elementos como el aluminio, mediante análisis de activación de neutrones [96], espectrometría electrotérmica de absorción atómica [34] y localización y determinación de la concentración de aluminio, calcio y otros iones en muestras de biopsia procedentes de enfermos en diálisis renal y pacientes osteoporóticos mediante microanálisis de dispersión de rayos X [34], espectroscopía iónica analítica [51] y análisis con microsondas láser [339]; así como para recolectar células en las muestras de biopsia para experimentos *in vitro* [29].

1.3.1.8 Histomorfometría.

A lo largo de los años 80, se han desarrollado técnicas histomorfométricas para analizar como se producen los cambios de la microarquitectura ósea [252,221], tales como

la pérdida de conexión entre las placas trabeculares. Esto nos ha llevado a aumentar la comprensión del ciclo y remodelación ósea.

Los estudios histomorfométricos han revelado que la profundidad a la que reabsorben los osteoclastos y la cantidad de hueso nuevo que se produce se modifica con la edad y que los cambios son más marcados en algunos pacientes que desarrollan osteoporosis.

El doble marcaje con tetraciclina ha permitido medir *variables dinámicas* como las tasas de formación y mineralización ósea, ya que la tetraciclina se deposita en las zonas de calcificación entre el hueso calcificado y el osteoide. La tasa de aposición mineral se calcula midiendo la distancia entre dos líneas de tetraciclina que pueden observarse en secciones sin teñir, mediante microscopía de fluorescencia y dividiendo el valor obtenido por el número de días transcurrido entre marcados. En la enfermedad de Paget, la distancia entre marcas está aumentada en comparación con la situación normal, debido a un aumento en la tasa de formación de hueso por los osteoblastos que da lugar a osteosclerosis, mientras que en el hiperparatiroidismo, la distancia entre marcas no difiere de la detectada en sujetos normales y el volumen de hueso trabecular es normal [253,75].

Midiendo la extensión del marcado doble y simple con tetraciclina a lo largo de la superficie ósea y osteoide se pueden determinar respectivamente la tasa de formación de hueso a nivel de la unidad de remodelación ósea y a nivel tisular (es decir, en toda la muestra de biopsia). La tasa de formación de hueso nos proporciona una estimación del volumen de hueso que se produce durante el período de marcado [61]. Determinaciones óseas como éstas también han revelado que los osteoblastos oponen menos matriz ósea en pacientes osteoporóticos que en pacientes normales.

Más recientemente, Vesterby [342] introdujo nuevas determinaciones como el volumen inicial, para estimar la pérdida trabecular tanto en hueso lumbar como en iliaco. Dicha autora media el volumen inicial del espacio medular, que estimaba como media de la "distancia" tridimensional entre trabéculas y ponía de manifiesto que aumentaba con la edad en ambos huesos y que la pérdida ósea estimada por este método era superior en la primera vértebra lumbar de la mujer que en los varones.

Se piensa que la pérdida de hueso trabecular es el resultado de una reabsorción superior a lo normal por parte de los osteoclastos y que el adelgazamiento trabecular se debe a una disminución de la cantidad de hueso nuevo producido por los osteoblastos. Quién intentó por primera vez medir la profundidad de la reabsorción ósea fueron Ericksen y cols [98], quienes observaron que la reabsorción media final era de $60\mu\text{m}$ y que disminuía con la edad.

1.3.2 DIAGNOSTICO POR EL LABORATORIO EN LA OSTEOPOROSIS

Las alteraciones del remodelamiento óseo repercuten de modo importante sobre las características estructurales del hueso, afectando incluso en ciertos casos a la normas homeostasis del calcio, llegando a deteriorar seriamente el estado general del paciente y constituyendo un serio problema socio-económico en países desarrollados. Por ello resulta de extraordinario interés poder detectar las alteraciones del remodelamiento del hueso del modo más exacto y precoz posible. En este sentido se están realizando estudios para encontrar marcadores bioquímicos cada vez más específicos y sensibles, que eviten el empleo de técnicas invasivas, como la biopsia y complementan las técnicas de diagnostico por la imagen, como la densitometría.

Las enfermedades óseas están caracterizadas por alteraciones de la estructura del esqueleto. La osteomalacia, el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget, entre otras, se definen por determinados caracteres histológicos; en la osteoporosis no hay alteración del tejido al microscopio, pero sí una disminución de la cantidad de hueso, y en este sentido se caracteriza por una modificación histomorfométrica. De acuerdo con este hecho, el examen histológico de una muestra de tejido óseo obtenido por biopsia debería ser el criterio básico para el diagnóstico de las enfermedades óseas; sin embargo, cuando estas enfermedades están bien establecidas se puede hacer el diagnóstico por la valoración de aspectos clínicos y con el apoyo decisivo del laboratorio (osteomalacia, hiperparatiroidismo), de la radiología convencional (enfermedad de Paget) o de otros métodos de diagnóstico por la imagen. No obstante, la histología y la histomorfometría conservan todo su valor en casos poco expresivos de estas enfermedades y cuando hay dudas en el diagnóstico diferencial de las mismas. Pero en la práctica, la biopsia ósea no se puede prodigar por tratarse de una acción cruenta,

no fácilmente aceptada por los enfermos, sobre todo si se pretende hacer un seguimiento con exploraciones repetidas.

Por ello, los investigadores se han esforzado, y se esfuerzan, en buscar modificaciones en la concentración de ciertos productos en la sangre y en la orina que traduzcan con la mayor fiabilidad posible el sentido y la velocidad del recambio óseo. Los marcadores bioquímicos clásicos, aplicados en la clínica, han sido las fosfatasas alcalinas séricas, como indicador de formación, y la hidroxiprolina urinaria, como indicador de resorción. Ni el uno ni el otro son específicos del tejido óseo y las pequeñas variaciones de la normalidad, a menudo, no se corresponden con alteraciones reales del recambio óseo. Por ello se están haciendo esfuerzos con el objetivo de hallar marcadores más sensibles y específicos. La fiabilidad de un marcador de recambio óseo debe ser validado por histomorfometría.

La velocidad de formación y destrucción óseas se puede medir tomando como base los indicadores de actividad enzimática de los osteoblastos y de los osteoclastos, respectivamente, o bien midiendo los componentes de la matriz ósea liberados en el proceso de formación o de destrucción ósea.

Los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo están basados en la medida del grado de formación o degradación del hueso. Dicha medida puede realizarse desde tres puntos de vista fundamentales: 1. Determinación de los productos específicos sintetizados por las células formadoras o reabsorbedoras (Fosfatasa alcalina, osteocalcina...). 2. Determinación de los componentes de la fase mineral y de la matriz ósea vertidos a la circulación durante la reabsorción (calcio, hidroxiprolina...). 3. Determinación de niveles plasmáticos de proteínas de origen extraóseo que se incorporan al hueso dependiendo del grado de remodelamiento (alfa.2-SH-glicoproteína).

1.3.2.1 Marcadores bioquímicos de formación ósea.

La *fosfatasa alcalina sérica* (FA) es una glicoproteína transmembrana de unas vesículas formadas en los osteoblastos durante la etapa de formación ósea. Su determinación en ayunas se hace de modo sistemático como marcador de formación ósea tras descartar

patologías de origen hepatobiliar o de cualquier otro posible origen extrahepático de la enzima. Para su interpretación hay que tener en cuenta su importante aumento durante el crecimiento y embarazo. Esta determinación basada en la hidrólisis a pH alcalino del p-nitrofenil fosfato [195] es un método sencillo, barato y que puede automatizarse.

Siendo muy útil su determinación en patologías como el Paget, hiperparatiroidismo o la osteodistrofia renal, sin embargo debido a su baja especificidad, origen óseo y extraóseo, su elevación no es capaz de detectar cambios sutiles del remodelamiento óseo de la osteoporosis y aún es objeto de estudio el valor pronostico de esta elevación.

La *osteocalcina* (BGP o bone GLA protein) se ha considerado útil como marcador del remodelamiento óseo. Este polipéptido es una de las proteínas óseas no colágenas del hueso, llegando a constituir el 25 % de las proteínas de la matriz, encontrándose también en la dentina y otros tejidos mineralizados. Se sabe que contiene residuos del aminoácido Vitamina K dependiente ácido gammacarboxiglutamico, que se une frecuentemente al hidroxipatito [138,114] y que es sintetizado por el osteoblasto [242]. Una fracción de la proteína recién sintetizada se libera directamente a la circulación en proporción al ritmo de formación ósea [258].

En la osteoporosis postmenopáusica los niveles séricos de BGP están en controversia, ya que mientras algunos autores los encuentran altos [250,72], otros los hallan disminuidos [246] o normales [258], al igual que tampoco hay acuerdo en los cambios producidos en la BGP con la edad.

En un estudio realizado por Arroyo y col en 1989 en mujeres con osteoporosis se midieron entre otros parámetros los niveles séricos de BGP, encontrando solo cambios significativos en la BGP con un aumento de ésta en las mujeres postmenopáusicas. Este aumento puede parecer paradójico, dado que en la osteoporosis hay una disminución de la masa ósea, lo que lleva a demostrar que en la osteoporosis el mecanismo patogénico es un aumento del remodelamiento y no un déficit de la formación, pero esto hace extraño que no se produzcan variaciones importantes de la Hidroxiprolina-creatinina y calcio-creatinina, lo que puede deberse más a la edad que a la propia Osteoporosis.

La *osteonectina* es una fosfoglicoproteína de la matriz ósea de la que se ha demostrado experimentalmente que une iones calcio e hidroxapatito sintético al colágeno tipo I, lo que sugiere que facilita la mineralización de éste. Está presente en osteoblastos activos, células osteoprogenitoras y osteocitos jóvenes, apuntando a un papel de marcador de la diferenciación osteoblástica funcional de las células óseas, aunque en la actualidad no existe ningún método comercial para su determinación [331,170].

La *gla-proteína* de la matriz es una proteína de 79 aminoácidos vitamina K dependiente aislada de hueso, dentina y cartílago. Tiene una posible acción en la regulación de la mineralización [33], por su aplicación clínico aún no ha sido definida [97].

La *osteopontina* o Sialoproteína I o Fosfoproteína ósea de 44KDa es una glicofosfoproteína, rica en ácido siálico, sintetizada por los osteoblasto preosteoblastos y osteocitos jóvenes y presente en la matriz ósea mineralizada durante la osteogénesis casi al mismo tiempo que la fosfatasa alcalina. Su estudio está aún en fase experimental [207].

La *Alfa₂-SH glicoproteína* es un polipéptido circulante que se concentra de manera selectiva en el hueso mineralizado en una proporción 100 veces mayor que otras proteínas plasmáticas por su absorción preferente en las superficies de absorción de hidroxapatito.

Dado que su síntesis hepática es constante, su cantidad en suero estará en función del grado de formación ósea, disminuyendo o aumentando al aumentar o disminuir respectivamente la formación de hueso.

La *extensión C-terminal del procolágeno I*, es el precursor del colágeno predominante en el hueso, formado por dos cadenas idénticas. Su determinación en suero por RIA, dado que la formación de colágeno es directamente proporcional a la actividad osteoblástica, se puede utilizar como marcador bioquímico de formación ósea [308].

Eliminación urinaria de hidroxiprolina no dializable. La Hidroxiprolina se encuentra casi exclusivamente en las fibras colágenas, de las que es el aminoácido más abundante, así como en otras proteínas similares al colágeno. el 90% circula como aminoácido libre y el 10% unido a péptidos que son rápidamente eliminados por orina de forma no dializable y provienen de la rotura del colágeno recién sintetizado, por lo que su determinación se podría

utilizar como un índice de formación ósea. El inconveniente en cuanto a su aplicación clínico es la falta de especificidad al derivar de colágeno óseo y extraóseo [180].

1.3.2.1 Marcadores bioquímicos de reabsorción ósea

Cociente calcio/creatinina en orina. El cociente urinario de calcio/creatinina tras ayuno de 12 horas, se ha usado como medida indirecta de reabsorción ósea, ya que durante la etapa de destrucción de hueso, el calcio que contiene pasa al líquido extracelular y de aquí al riñón. Tras el ayuno se elimina en componente de nueva absorción, pero también hay que tener en cuenta que el calcio en orina puede ser de origen óseo o renal, debiéndose descartar cualquier anomalía renal para evaluar correctamente el calcio de reabsorción ósea.

Fosfatasa ácida tartrato resistente. La Fosfatasa ácida es una enzima lisosomal presente en hueso, bazo, próstata, eritrocitos y plaquetas.

La isoenzima 5, procedente del hueso, es resistente a la inactivación por tartrato [189], es liberada por los osteoclastos durante la fase de reabsorción [207]. Recientemente se ha demostrado [357] que la inhibición de la actividad de fosfatasa ácida en cultivos de osteoclastos, origina una marcada disminución de la reabsorción ósea osteoclástica. También se han encontrado aumentos importantes en diversas patologías que cursan con aumento de la reabsorción ósea, incluida la osteoporosis [189].

Para su interpretación ha que tener en cuenta las variaciones con la edad y sexo. Es mayor en niños; en el varón adulto no varía con la edad y en las mujeres se mantiene estable entre los 10-49 años, aumentando a los 50 años relacionado fundamentalmente con la menopausia. A partir de los 50 años no se observan diferencias significativas en cuanto al sexo.

Es una técnica sencilla realizada en medio ácido, barata y fácilmente automatizable.

En la osteoporosis se han detectado niveles significativamente mayores que en mujeres postmenopáusicas sanas [67], con una correlación negativa entre los niveles séricos de la fosfatasa ácida tartrato resistente y el contenido mineral óseo medido densitométricamente,

lo que apoya el uso de la misma en la osteoporosis postmenopáusica. La fosfatasa ácida tartrato resistente sérica además de ser específica del tejido óseo, parece ser más sensible que el cociente urinario hidroxiprolina/creatinina para detectar pequeños cambios en el remodelamiento.

Hidroxiprolina urinaria. La hidroxiprolina total representa un 10% de la procedente del catabolismo óseo, siendo la porción libre el 90% de la hidroxiprolina urinaria total, habiéndose demostrado que procede de la reabsorción ósea, siendo el otro 10% la fracción no dializable que procede del colágeno recién sintetizado. Como su eliminación depende la ingesta, su determinación deberá hacerse en orina de 24 horas después de dieta de 48 horas libre del mismo (gelatinas). También puede determinarse en orina matutina de 2 horas tras 24 horas de ayuno. Hay que tener en cuenta que durante la infancia se encuentra muy elevada.

Aunque se han encontrado niveles altos del cociente hidroxiprolina/creatinina urinario elevado en pacientes con osteoporosis [330], no tiene valor diagnóstico, sirviendo únicamente para predecir aquellos casos con mayor índice de remodelamiento [67].

1.3.2.3 Conclusión

Si bien los biomarcadores son medios no invasivos para medir el remodelado óseo y para monitorizar el efecto del tratamiento su aplicación está limitada de momento por las siguientes dificultades [74,19]

1. En ningún caso el significado exacto de estos marcadores es totalmente claro.
2. Aunque es cierto que los niveles circulantes varían en algunas enfermedades y con alteraciones fisiológicas como la edad o la menopausia, no están suficientemente aclaradas la especificidad del método empleado ni la cantidad de molécula que se mide.
3. Laboratorios diferentes dan valores muy variables.
4. Estos marcadores deben ser validados por la histomorfometría de la biopsia de cresta ilíaca, pero hay que tener presente que los marcadores circulantes reflejan la actividad global del esqueleto, de la cortical, subcortical y de las superficies trabeculares, que

tienen velocidades de remodelado diferente tanto en la normalidad como en las enfermedades.

Si bien no hay un marcador ideal de formación ósea, la osteocalcina parece ser el más satisfactorio en el momento actual. La determinación de los enlaces cruzados de piridinio y posiblemente la de las fosfatasas ácidas resistentes al tartrato por anticuerpos monoclonales específicos del hueso son las perspectivas más prometedoras.

Los marcadores bioquímicos de uso generalizado en clínica son las fosfatasas alcalinas y la osteocalcina en suero, la hidroxiprolinuria y, en mucho menor grado, las fosfatasas ácidas séricas resistentes al tartrato. Tanto estos parámetros como la calcemia, la fosfatemia, la calciuria y la fosfaturia no se alteran significativamente en la osteoporosis. Su determinación, no obstante, tiene interés, ya que si alguna de estas determinaciones da un resultado anormal debe pensarse que no se trata de una osteoporosis común y deben descartarse otras enfermedades. Esta aseveración es correcta con algunas matizaciones:

- a) Durante algunas semanas después de una fractura es posible que las fosfatasas alcalinas séricas y la osteocalcina estén elevadas, como consecuencia de la actividad reparadora de los osteoclastos.
- b) En una proporción de osteoporóticos puede haber una elevación de los marcadores, pero es muy ligera y hay una gran superposición de sus valores en grupos de osteoporóticos y en la población normal, por lo cual carecen de significación diagnóstica en un caso particular.
- c) En la osteoporosis que aparece en algunas enfermedades endócrinas los marcadores pueden estar significativamente alterados. La concentración de osteocalcina está disminuida en la osteoporosis por glucocorticoides.

Es razonable pensar que el tratamiento de la osteoporosis se podría enfocar con más garantía de eficacia si fuéramos capaces de averiguar en cada caso el grado de recambio óseo. Esto no es posible utilizando los datos bioquímicos; las pequeñas variaciones que pueden hallarse no son valorables, ya que no se corresponden significativamente con datos histomorfométricos.

1.4 CONSIDERACIONES PREVENTIVO TERAPÉUTICAS.

1.4 CONSIDERACIONES PREVENTIVO TERAPÉUTICAS.

Encontramos diversas pautas terapéuticas en el tratamiento de la osteoporosis, si bien, la eficacia del mismo depende de la precocidad diagnóstica y de instauración terapéutica.

Aunque la menopausia determinará en un alto porcentaje de mujeres la instauración de la enfermedad, no podemos sistemáticamente aplicar un tratamiento preventivo a todas las mujeres al alcanzar dicha etapa, ya que no todas desarrollarán la enfermedad y así mismo, cualquier medida terapéutica no se encuentra exenta de riesgos.

Esto hace que la mayor dificultad la tengamos en un diagnóstico precoz, antes de que aparezcan las manifestaciones clínico-radiológicas de la enfermedad establecida, pero no hay unanimidad para identificar a estos pacientes de alto riesgo.

De los medios de que se disponen hoy para medir el riesgo de las fracturas, el más efectivo parece la densitometría ósea, pero es una técnica cara y si se hacen determinaciones a toda la población con un riesgo potencial, el coste se dispararía. Por eso se usan los factores de riesgo de osteoporosis y así cuantos más factores concurren en una persona mayores posibilidades tendrá de presentar valores densitométricos bajos.

Los criterios de evaluación clínica para ver la eficacia terapéutica y la tolerancia de los tratamientos, conciernen esencialmente al dolor espontáneo, dolor de movilización, dolor de palpación y percusión, contractura, rigidez, alteraciones estáticas e impotencia funcional.

Existen unos factores que no podemos modificar, como son la carga genética del individuo, pero si podemos recomendar unas medidas higiénicas y preventivas a la población en general.

Sabemos que la prevención en cualquier enfermedad ha de ser primaria, secundaria y terciaria, según el momento de actuación. La prevención primaria pretende evitar la aparición de la enfermedad, la secundaria tiene como misión evitar la progresión de la misma, mientras que la terciaria tratará de evitar las complicaciones propias del proceso en cuestión.

1.4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA.

La prevención primaria es sin ninguna duda el aspecto más importante a considerar en la prevención de la Osteoporosis. En este punto se incluyen medidas generales y la posibilidad de reemplazo estrogénico en las poblaciones de riesgo en la menopausia. Entre las medidas generales hay que considerar la actividad física, la eliminación de hábitos poco saludables como el tabaco, el exceso de alcohol y café, la adecuada ingesta de calcio y evitar medidas dietéticas adicionales, como dietas con proteínas en exceso.

1.4.1.1 Actividad física.

El hecho de que tras la inmovilización se pierde masa ósea, ha llevado a la consideración de que el ejercicio previene la osteoporosis, lo cual es cierto pero con algunas puntualizaciones [264]. No todos los grupos de edad responden igual al ejercicio y en la mujer joven el ejercicio excesivo puede conducir a una amenorrea y pérdida ósea. En la mujer postmenopáusica se debe hacer con moderación, aunque es más eficaz en la prevención de la osteoporosis en mujeres de edad avanzada.

Para que la actividad física sea eficaz en la ganancia neta de masa ósea, debe ir acompañada de dieta rica en contenido cálcico.

Las enfermas pueden beneficiarse mediante ejercicios físicos y pasos graduales bien programados; los ejercicios en el agua aumentan la fuerza muscular, la coordinación motora y la propia confianza, siendo por tanto más recomendables que los ejercicios en tierra. Antes de instaurar un programa de ejercicios será necesario evaluar su tolerancia para el esfuerzo.

Existen dos tipos de ejercicios, los generales y los específicos.

Dentro de los ejercicios generales tenemos *la marcha* que es un ejercicio excelente ya que combina los estímulos de las fuerzas mecánicas sobre los huesos de la columna y las extremidades inferiores con los de las contracciones intermitentes de los músculos de la espalda, debiendo ser la velocidad algo mayor a la del paseo. *La natación* como ya hemos

comentado ejercita los músculos de la espalda y las extremidades. *El ciclismo*, siendo la bicicleta estática la más utilizada, debe ser vigilada por el fisioterapeuta en cuanto a la altura del asiento, velocidad de la marcha y resistencia. Es importante en todos ellos vigilar la frecuencia del pulso.

Los ejercicios específicos para estas personas deben estar concebidos para fortalecer los músculos de la columna y para lograr el máximo efecto deben ser dinámicos y repetitivos. Los ejercicios rítmicos aeróbicos, los forzados y los de flexión de la espalda están contraindicados en mujeres osteoporóticas. Además se les debe educar en el manejo de las cargas.

1.4.1.2 Medidas dietéticas.

La alimentación, como tantos otros factores exógenos o ambientales que inciden en la vida del hombre, tiene gran influencia sobre la salud en todas las edades. Ha sido en época relativamente reciente cuando se ha visto que una buena alimentación mantenida durante toda la vida y sobre todo durante ciertas etapas de la misma, podría contribuir a prevenir la aparición de algunas enfermedades.

La Academia Nacional de Ciencias (Consejo Nacional de Investigación Americano) a la hora de dar las recomendaciones dietéticas diarias en el adulto hace la subdivisión entre los 25-50 años y más de 51, observándose que las necesidades nutricionales no son esencialmente distintas en los ancianos y en los adultos jóvenes.

Definir la contribución que la dieta tiene sobre la masa ósea es difícil, ya que ésta depende de numeroso factores y en muchos casos para el hueso puede ser perjudicial tanto cantidades muy bajas como en exceso del mismo nutriente.

La ingesta *protéica* abundante que es inexcusable en la adolescencia es discutible en edades más avanzadas, como consecuencia de la disminución de la masa muscular que ocurre con la edad, parecería que tendría que disminuir, sobre todo en el sentido que la génesis de orinas ácidas producida por la administración de dietas elevadas en proteínas favorece el au-

mento de la calcinuria y por consiguiente un balance cálcico negativo. Sin embargo estudios recientes han apuntado a que con la edad se requiere mayor cantidad de proteínas.

Las restricciones protéicas severas pueden producir aumento en la reabsorción del hueso cortical como se ha visto en la anorexia nerviosa o en prisioneros de guerra. También se ha visto que esta reabsorción aumenta más en los enfermos con malabsorción intestinal de diferentes etiologías que en la malabsorción cálcica debido a hipertiroidismo secundario. El déficit en el contenido mineral óseo se correlacionó con la hipoproteinemia, pero disminuciones poco severas de la ingesta protéica tienen poco efecto sobre el hueso.

El 99% del *calcio* corporal se encuentra en el hueso y el restante en la sangre, dentro de las células o en el líquido intersticial. En ocasiones, si el organismo necesita calcio para mantener las concentraciones extraesqueléticas utiliza el calcio del hueso, lo que provoca alteraciones en su estructura que hacen que éste se desmorone, como ocurre en las mujeres gestantes, lo que hace que precisen suplementos de calcio, que sin ser siempre necesario, debido a su bajo costo y buena tolerancia está incluido en la mayoría de los regímenes terapéuticos.

La eficacia de la ingestión de calcio en la prevención de la osteoporosis es controvertida. En la mayoría de las mujeres osteoporóticas es muy inferior a la recomendada. En la mujer osteoporótica hay una disminución de la absorción que se ha relacionado en unos casos con el déficit de estrógenos y en otros con una disminución de la absorción en el intestino, está afectada por la presencia de otras sustancias como la Vitamina D, fibra, fosfatos, Vitamina C, alcohol, etc. perdiéndose por orina, heces y sudor.

Aunque el organismo se adapta a dietas relativamente pobres en calcio, existe un límite por debajo del cual el balance de este catión no se puede mantener. En 1.920, Sherman estimó que el contenido de calcio en la dieta del adulto debería ser al menos de 450 mg por día. Veinte años más tarde, él mismo llegó a la conclusión que la cantidad de calcio en la dieta norteamericana y en otros países desarrollados, mostraba proporcionalmente mayor deficiencia de calcio que de otros elementos químicos necesarios para la nutrición. Esta opinión tiene interés histórico, porque sin duda influyó sobre las decisiones del Consejo de alimentos y nutrición de los Estados Unidos (Food and Nutrition Board), que en aquel mismo año aconsejó el consumo diario de 800 mg de calcio para el adulto. La ración die-

tética diaria recomendada por el Consejo Nacional de Investigación Americano es de 800 mg/día para niños y adultos y 1.200 mg/día para lactantes, adolescentes y mujeres embarazadas. En muchos países se recomienda aumentar durante la menopausia la ingestión de calcio hasta 1.000-1.500 mg. diarios [145]. Sin embargo esto no frena la pérdida de la masa ósea y por lo tanto no disminuye el riesgo de osteoporosis sintomática, aunque una disminución de su aporte sí agrava la pérdida de hueso.

La mayoría de las personas ingieren una cantidad de calcio inferior a la recomendada, inferior a 500 mg/día, incluidas las mujeres entre 12 y 50 años. La mayor parte del calcio de la dieta proviene de los productos lácteos (70-75%), siendo el consumo de calcio en estos alimentos en España de (470 mg/ día) (Varela) mientras que la carne y pescados, las frutas y los vegetales, el pan, las nueces y los cereales aportan menos de un 10% cada uno.

Recker y Heaney en un estudio realizado encontraron que la tasa de remodelamiento óseo se reduce menos con la leche que con el carbonato cálcico y esto es beneficioso para el esqueleto, siendo posiblemente la razón el contenido de proteínas y fósforo de la leche o por el anión carbonato asociado al carbonato cálcico. Para obtener un beneficio completo del calcio hay que disminuir las proteínas de otras fuentes

Si el enfermo no consigue la cantidad de calcio necesario a través de la dieta, se recomendará un aporte exógeno del mismo en dosis que no excederán de 500-700 mg en cada toma y acompañados de abundante ingesta de líquido. No todos los preparados de calcio son igualmente eficaces según su disolución en estómago. Entre los preparados de mayor utilización se encuentran el carbonato cálcico, gluconato y lactato cálcico y los compuestos de hidroxipatito microcristalino.

Antes de administrar suplemento de calcio se debe determinar su excreción en orina de 24 horas, para descartar hipercalciuria previa. Dicha administración está contraindicada en individuos con antecedentes previos de cálculos de origen cálcico.

En cuanto al aporte de *calorías* hay que puntualizar que la producción total de energía disminuye progresivamente con la edad. Esta reducción del metabolismo energético se relaciona más con la disminución de la masa muscular que con la reducción de la actividad metabólica de los tejidos específicos. Los requerimientos energéticos basales disminuyen un

2% por cada década en la edad adulta, si no se compensa ésta, puede llevar a aumentar el peso de 1 a 1,5 Kg por año.

Por otro lado, las dietas hipocalóricas usadas en el tratamiento de la obesidad pueden producir pérdida de calcio urinario por acidosis metabólica. El balance energético equilibrado debe ser una de las metas principales de las personas de edad.

La Vitamina D es esencial para la absorción y utilización del calcio. Los niveles plasmáticos de $1\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuyen con la edad. Las necesidades de esta vitamina son variables ya que se puede sintetizar en la piel con la exposición a la luz ultravioleta. Las personas que no tienen esta exposición necesitarán una cantidad más elevada de vitamina D en la dieta. La disminución subclínica de esta vitamina en los ancianos puede aumentar el riesgo de fracturas incrementando la caída en la producción de calcitriol asociada con la edad.

El aumento de *sodio* en la dieta produce hipercalcemia con el consiguiente aumento de la PTH y resorción ósea, también eleva el calcitriol. En personas mayores, menos capacitadas para el aumento de la producción del calcitriol, parece que un incremento del sodio en la dieta puede inducir a una mayor pérdida de masa ósea.

La administración de *fosfatos* aumenta la secreción de PTH, efecto que disminuye con el tiempo, aunque las elevaciones y disminuciones en un cierto rango, no parecen alterar el balance cálcico.

La fibra, tan usada en los ancianos para estimular la motilidad intestinal, cuando se emplea en cereales sin refinar puede asociarse a balance cálcico negativo.

1.4.1.3 Tratamiento farmacológico

Vitamina D. La ingesta diaria recomendada de Vitamina D es 400 UI, que pueden provenir de productos de consumo diario o de suplementos vitamínicos

Estrógenos. La pérdida de hormonas ováricas es el determinante más importante de la posterior pérdida de masa ósea y posterior riesgo de fracturas.

La administración de estrógenos es una medida efectiva para mejorar la retención de calcio, impiden la pérdida de talla y frenan la pérdida ósea postmenopáusica, disminuyendo el número de fracturas vertebrales, distales de radio y de cuello de fémur.

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es disminuir al máximo posible el riesgo de fracturas. En el determinismo de las fracturas intervienen tres factores: la disminución de la densidad mineral ósea, los pequeños traumatismos o sobrecargas de la vida diaria y la calidad del hueso.

Los individuos que hayan alcanzado una masa ósea por debajo de la normal al final del período del desarrollo del esqueleto tienen una mayor predisposición a padecer osteoporosis y fracturas a partir de los 50 años. Este "capital" óseo depende de factores hereditarios, étnicos, dietéticos y físicos. Sobre los dos primeros factores, obviamente, no podemos influir, pero sí sobre la alimentación y el ejercicio físico. El ejercicio físico y el aporte cálcico suficientes en el niño y en el adolescente contribuyen a alcanzar un pico alto de masa ósea y, por ello, constituyen una buena profilaxis de la osteoporosis. Se trata de un problema de salud pública y por ello estaría justificado que la administración sanitaria realizara campañas de sensibilización.

En la pérdida ósea relacionada con la menopausia el factor dominante o exclusivo es el aumento de la resorción. Existen fármacos que estimulan la formación ósea y otros que inhiben la resorción; su utilización razonada puede, hipotéticamente, contrarrestar los efectos negativos de las causas de osteoporosis. Igualmente pueden ser útiles algunas medidas no farmacológicas. El enfoque terapéutico es algo diferente si nos enfrentamos a una osteoporosis asintomática (sin fracturas) o a una osteoporosis en que ya han aparecido las fracturas. La osteoporosis asintomática debe tratarse para evitar que se transforme en sintomática, pero antes tiene que ser detectada. Este es el reto actual más importante [305].

Cuando en un caso concreto se constatan algunos de los factores que hemos denominado circunstanciales, habrá que considerar hasta qué punto son útiles las medidas habituales o es posible una actuación más específica.

La administración substitutiva de estrógenos durante largo tiempo es la medida más eficaz para prevenir o retrasar la pérdida de la masa ósea en la menopausia [149]. La

medición de la densidad mineral ósea es imprescindible antes de iniciar el tratamiento con estrógenos, a no ser que éstos ya estén indicados por otros motivos, para establecer su conveniencia y como valor de referencia para valorar después la eficacia del tratamiento. En la actualidad el tratamiento substitutivo con estrógenos debe considerarse seriamente, si no hay contraindicaciones, en mujeres con densidad mineral ósea baja y que estén debidamente informadas de los posibles beneficios y riesgos.

a) Eficacia terapéutica, fármacos y vías de administración

La administración de estrógenos en mujeres ooforectomizadas o en el período peri o postmenopáusico reduce la pérdida de hueso cortical y trabecular, disminuye las zonas de resorción, normaliza el balance cálcico y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera [236], aunque ha habido alguna controversia sobre este último punto [219].

En conjunto los datos epidemiológicos [219,236] son consistentes con que los estrógenos administrados precozmente durante un mínimo de 5 a 10 años reducen el riesgo de fractura de cadera y de columna en alrededor de un 50% en comparación con los controles. Los estudios prospectivos a dos años [149], a 5 años [60] y a 10 años [229]; también indican que los estrógenos son efectivos para mantener la masa ósea en la mujer postmenopáusica y para reducir el riesgo de fracturas de muñeca [160], de columna [99] y de cadera [160].

Entre el 20 y el 30% de las mujeres no responden al tratamiento estrogénico [190], por lo que es necesario hacer un seguimiento con densitometría para detectarlas.

La eficacia del tratamiento es tanto mayor cuanto más precozmente se inicia [99] por cuanto se parte de una masa ósea menos reducida. Actualmente se considera que los efectos de los estrógenos son independientes de la duración de la insuficiencia ovárica que precede al inicio del tratamiento [1] y se ha afirmado que pueden ser eficaces incluso si se instauran hasta los 70 años [265]. En los primeros años de la terapéutica estrogénica el aumento de la densidad mineral ósea se ha cifrado entre 1-3% por año. Si se inicia entre los 6 y 10 años después de la menopausia puede ser que no haya aumento pero puede prevenirse su pérdida.

El cese del tratamiento ocasiona una pérdida rápida de la densidad mineral ósea, de manera que a los 4 años se sitúa en un valor similar al esperado en caso de no haber hecho el tratamiento [190]. Por ello el tratamiento substitutivo debe ser duradero [59]. En la actualidad se recomienda seguirlo durante cinco a diez años.

Actualmente se tiene amplia experiencia con los estrógenos orales. En España se dispone en el comercio del valerianato de estradiol (grageas de 2 mg), del succinato de estriol (comprimidos de 2 mg) y de los estrógenos conjugados equinos (comprimidos de 0,625 mg). La dosis mínima eficaz es la que corresponde a una unidad de cada uno de estos preparados. La administración puede ser continua o en ciclos de 21 días y una semana de descanso. Con la pauta cíclica se pretende evitar la proliferación exagerada del endometrio que puede ocasionar hemorragias.

La administración oral expone al hígado a unas concentraciones altas de estrógenos por el efecto de "primer paso". Los preparados orales estimulan la síntesis protéica hepática aumentando la producción del substrato de angiotensina y de factores de coagulación. Estas alteraciones aumentan el riesgo de hipertensión y de fenómenos tromboembólicos. Para evitar la circulación enterohepática y obviar estos efectos indeseables se están ensayando otras vías de administración. Se han realizado estudios con implantes, parches y cremas de absorción percutánea. El parche de TTS-estradiol ha sido el más estudiado [72]. Se coloca dos veces cada semana. La dosis es de 50 μ g durante todo el ciclo, o sólo durante 21 días, o de 100 μ g durante 25 días de cada ciclo; se acompañan de la administración de dihidrogesteronas o medroxiprogesterona orales en los 10 últimos días del ciclo. Se ha observado un incremento significativo de la densidad mineral ósea al cabo de un año tanto en el esqueleto axial como periférico. Con la administración parenteral las manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes y se alcanza una relación estradiol/estrona más fisiológica.

b) Contraindicaciones.

La estrogenoterapia está contraindicada en el cáncer de mama o de útero, cuando hay una historia familiar de cáncer de mama o endometrio, en el tromboembolismo y si las mujeres no están dispuestas a someterse a controles periódicos. Son contraindicaciones

relativas los casos de anovulación y nuliparidad con hemorragias repetidas y con legrados múltiples (síndrome del ovario poliquístico), endometriosis, gran obesidad, hepatopatía, hipertensión, colelitiasis y pancreatitis.

c) Efectos secundarios.

c.1. Hiperplasia y carcinoma de endometrio.

El tratamiento estrogénico ocasiona alguna forma de hiperplasia adenomatosa del endometrio que puede ser precancerosa [335]. El riesgo de cáncer de endometrio aumenta con la duración de la estrogenoterapia [157], pero la asociación de progestágenos disminuye o anula este riesgo [325]. Los progestágenos deben administrarse durante un mínimo de 10 días en cada ciclo. Los derivados sintéticos de la 19-nortestosterona son los más adecuados para la conversión del endometrio. No hay razones convincentes para añadir progestágenos en las mujeres histerectomizadas.

El tratamiento combinado puede ser cíclico: por ejemplo, estrógenos durante 21 días y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona durante los otros 7 días. Otra pauta puede ser administrar estrógenos durante 25-26 días de cada mes y añadir progestágenos (por ejemplo, 10 mg de medroxi- progesterona) los días 12-15 a 25-26. Otra opción es el tratamiento continuo y diario, con estrógenos y progestágenos, por ejemplo estrógenos conjugados equinos (0,625 mg/día) más medroxiprogesterona (2,5 mg/día) [315]. Con ello aparece algún sangrado en los primeros 6 meses pero raramente hay pérdidas después del primer año.

Las mujeres sometidas a estrogenoterapia deben hacerse controles ginecológicos periódicos, al menos una vez al año, y acudir al médico ante cualquier hemorragia vaginal anormal. El control debe consistir en una exploración genital y mamaria, un examen citológico vaginal, determinación de colesterol, lipoproteínas y triglicéridos en suero y medición de la tensión arterial. Cuando aparecen hemorragias después de un año de tratamiento, debe hacerse un examen histológico del endometrio y un estudio colposcópico y citológico del cuello uterino.

c.2. Cáncer de mama.

Los efectos sobre el tejido mamario son poco conocidos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama es controvertido. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la exposición a los estrógenos comporta un ligero aumento del riesgo [157], pero otros no lo corroboran [354]. Un estudio sueco [30] indica que la exposición a estrógenos se asocia a un aumento global del riesgo de 1,1, alcanzando el 1,7 después de nueve años. Los estrógenos usados fueron principalmente etinilestradiol y valerianato de estradiol. Cuando los autores examinan el grupo más reducido que tomó estrógenos conjugados equinos no hallaron aumento de cáncer de mama; esta circunstancia había sido señalada anteriormente [174]. Un metaanálisis de la literatura concluye que el uso de estrógenos conjugados equinos a dosis iguales o menores a 0,625 mg día no aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama [90].

d) Beneficios extraóseos.

Después de la menopausia se produce un cambio en el perfil lipídico de la mujer; el colesterol sérico, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad aumentan, mientras las lipoproteínas de alta densidad disminuyen. Es muy probable que esta variación sea la causa del aumento de incidencia de enfermedad coronaria en la mujer postmenopáusica [44].

Aunque en el estudio de Framingham [352] hallaron un aumento de los accidentes cardiovasculares de 1,6, la revisión crítica de las observaciones efectuadas hasta ahora sugiere que el riesgo disminuye alrededor de un 50% en las mujeres tratadas con estrógenos, al igual que la mortalidad global [38]. Comparando los riesgos y los beneficios de la administración de estrógenos en la menopausia se pone en evidencia una ganancia significativa de la expectativa y de la calidad de vida, al disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular [148]. Los estrógenos orales reducen el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad y aumentan las de alta densidad, particularmente la fracción 2 [346]. Se cree que estas acciones son las que reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular. Cuando se asocian progestágenos a dosis adecuadas los efectos favorables sobre los lípidos se mantienen [355].

Los estrógenos disminuyen la incidencia de trastornos vasomotores, como sofocaciones, molestias vaginales, infecciones genitales y urinarias y quizá la ansiedad y la depresión.

Dudas sobre los progestágenos. La acción de los progestágenos sobre el metabolismo mineral no está bien definida, aunque parece que es sinérgica con la de los estrógenos [303]. En algunos estudios [110] se ha comprobado una disminución de la resorción, sobre todo del hueso compacto; el gestronal, el linestrol, el megestrol, la noretisterona y la medroxiprogesterona son capaces, de frenar la pérdida de hueso cortical. Parece que los progestágenos también activan la formación ósea, ya que en la osteoporosis por glucocorticoides la medroxiprogesterona aumenta la osteocalcina sérica [129].

La contrapartida de la acción positiva de los progestágenos está en la posibilidad de reducir el nivel del HDL-colesterol. Los derivados de la 19 nortestosterona como el gestronal, el linestrol y la noretisterona serían los que teóricamente tendrían efectos adversos sobre los lípidos [149]; en cambio, estos efectos serían mucho menores con la medroxiprogesterona. Se requiere más investigación para saber si la terapéutica combinada con progestágenos modifica el beneficio de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular.

Anotaciones finales. Se ha comprobado que la administración substitutiva de estrógenos disminuye la frecuencia de fracturas y de enfermedad coronaria y elimina los trastornos propios del climaterio. Como contrapartida puede producir hipertensión y tromboembolismo, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio y quizá el de cáncer de mama. Estos efectos negativos pueden contrarrestarse por lo menos en parte. La mayoría de expertos consideran que globalmente los beneficios superan los posibles perjuicios. Recientemente en un estudio prospectivo amplio realizado en California, con un seguimiento de 7 años y medio, se afirma que el uso de estrógenos reduce la mortalidad por enfermedad cardiovascular y también la mortalidad global por cáncer y la particular de cáncer de mama, aunque en estos dos últimos casos la disminución no fue significativa [146].

Esta exposición se ha orientado a la utilización de la terapéutica hormonal substitutiva en función del riesgo de osteoporosis. Es evidente que existen otros motivos para administrar estrógenos a la mujer postmenopáusica e incluso hay una corriente de opinión, entre algunos ginecólogos, que aboga por el tratamiento sistemático de todas las mujeres postmenopáusicas.

Si este criterio se impone las consideraciones realizadas para la selección de las mujeres a quienes debe practicarse una densitometría y, entre ellas, las que deben ser tratadas, no tienen ningún sentido.

Un elevado numero de mujeres no acepta el tratamiento estrogénico, en cuyo caso el etidronato o la calcitonina nasal pueden ser opciones validas. Alrededor del 50% de las mujeres a quienes se prescriben estrógenos no los toman o los suprimen antes del año [53].

Ni toda la menopausia debe centrarse en la osteoporosis, ni toda la osteoporosis que aparece en la época postmenopáusica es debida exclusivamente a la deprivación estrogénica. Hay otros factores que pueden tener algún papel en la etiología de la osteoporosis y que deben tenerse en cuenta al enfocar el tratamiento en cada individuo.

Esta terapéutica es efectiva tanto si se empieza a administrar justo después de la menopausia como en cualquier otro momento posterior, permaneciendo el efecto tanto tiempo como dure el tratamiento. Estudios recientes han demostrado la existencia de receptores para estrógenos en los osteoblastos a los que proporcionan una señal que trasmiten al osteoclasto dando como resultado una disminución secundaria de la formación de hueso; al mismo tiempo tiene un efecto beneficioso sobre los síntomas vasomotores, sistema urogenital, piel, peso corporal, sistema cardiovascular y por último sobre algunos aspectos psicológicos.

Esta terapéutica produce efectos colaterales tanto a corto como a largo plazo. De los últimos destacan el cáncer de endometrio y/o mama, los sangrados menstruales, el tromboembolismo, los cálculos biliares, etc.

La administración de estrógenos no restaura la masa ósea perdida, si bien la tasa de descenso posterior se reduce. La duración del tratamiento es controvertida, pues mientras para algunos autores debe continuarse hasta los 70-75 años, para otros su uso debe ser indefinido ya que la perdida de la masa ósea ocasionada tras la suspensión de la terapia estrogénica es similar a la que se presentaba durante la menopausia.

Actualmente la norma es usar estrógenos naturales en forma y dosis de 1,5-2 mg/día de 17-beta-estradiol o valeriato de estradiol aunque también se pueden utilizar los estrógenos

conjugados extraídos de orina de caballo a dosis de 0,625 mg/día no siendo recomendado el uso de los estrógenos sintéticos como los que se incluyen en los anticonceptivos.

Las formas de administración son la percutánea en forma de gel, trascutánea en forma de parches, implantes subcutáneos y óvulos vaginales. La administración puede ser continua o a ciclos de 21 días con una semana de descanso. En la primera se utilizan cremas y parches de estradiol por vía cutánea de liberación continua que proporciona niveles más fisiológicos, con menos toxicidad y al evitar la circulación enterohepática reduce ciertas complicaciones cardiovasculares como la hipertensión; además las manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes y se alcanza una relación estradiol-estrón más fisiológica. Con la pauta cíclica se puede evitar la proliferación excesiva del endometrio, causante de las hemorragias.

En pacientes con útero intacto se precisa añadir 10 mg/día de medroxi-progesterona los días 13 a 25 de cada ciclo.

1.4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA.

Una vez la osteoporosis está establecida, la primera medida es descartar procesos causales que pudieran ser subsidiarios de tratamiento específico, como la osteomalacia y el mieloma múltiple. Las medidas generales son similares a las de la prevención primaria. Se emplearan estrógenos, calcitonina y fluoruro sódico.

1.4.2.1 Calcitonina.

La calcitonina es una hormona polipeptídica que contiene 32 aminoácidos y es segregada por las células parafoliculares C de la glándula tiroides. Su administración inhibe la reabsorción ósea *in vivo e in vitro* por efecto directo sobre los osteoclastos, disminuyendo su actividad y acortando su vida media. El descenso de los niveles de calcitonina puede ir acompañado de pérdida de la función ovárica, lo que ha servido como base patogénica de la osteoporosis postmenopáusica, en el sentido de que el efecto inhibitorio de la reabsorción de los estrógenos esté mediado por el control de la secreción de calcitonina.

Puede ser tan eficaz como el estradiol para frenar la pérdida ósea en la mujer postmenopáusica. No obstante, su coste y la necesidad de administración parenteral la hacen inviable en la profilaxis general.

Se ha aislado en el hombre y en otras quince especies aunque en clínico solo se utilizan la humana, de cerdo, de salmón y una análoga de anguila, con efectos similares aunque distintas potencias.

Debido a su naturaleza protéica, si se administra por vía oral, se hidroliza e inactiva por el jugo gástrico, por lo que se tiene que administrar por vía subcutánea o nasal. La vía parenteral no es práctica para el tratamiento a largo plazo o para la prevención de la osteoporosis de mujeres postmenopáusicas por lo demás sanas. Además la calcitonina posee un efecto analgésico precoz y consistente que parece ser independiente de su acción sobre el tejido óseo. La de salmón y la de anguila parecen ser más eficaces en el efecto analgésico que las de origen mamífero.

No tiene efectos secundarios importantes pero pueden presentarse síntomas vasomotores, tales como sofocos, enrojecimiento de manos, vértigo, náuseas y vómitos, los cuales suelen ser pasajero y desaparecen normalmente entre media y dos horas. La nebulización nasal produce muy pocos efectos colaterales y sólo en un pequeño porcentaje de enfermos.

La posibilidad de saturación de los receptores osteocásticos ha llevado a algunos autores [39] a recomendar un tratamiento intermitente durante diez días dejando veinte de descanso. Esta misma pauta es recomendada en función de una posible menor incidencia de anticuerpos anticalcitonina que aparecen en el 40-75 % de los pacientes tratados sin que esta hipótesis haya sido demostrada.

En cualquier régimen que se vaya a seguir es imprescindible añadir un suplemento de calcio a las 4-5 horas para evitar que la hipocalcemia transitoria originada por la calcitonina produzca un aumento de la PTH.

Jowsey y cols. [167], comparando la administración conjunta de calcitonina de salmón y calcio con la de calcio aislado, no hallaron diferencias mediante el análisis densitométrico de microrradiografías óseas. Los estudios de Wallach y cols. [345], mediante la técnica de

absorción de neutrones, demostraron que al cabo de uno o dos años de tratamiento con calcitonina el promedio de calcio corporal total aumentaba en un 3 %. Se perfilaron dos grupos de enfermos, unos que respondían a la calcitonina y otros que no. Posteriormente varios estudios [133,7] han confirmado que la calcitonina evita o disminuye la pérdida de la masa ósea en la mayoría de los individuos y en una gran proporción de ellos la aumenta. En 1984, Gruber y cols. [133] publican un estudio muy cuidadoso sobre la acción clínica de la calcitonina. Un grupo de enfermos se trató con calcitonina de salmón (100 u MRC diarias), calcio y vitamina D: otro grupo, sólo con calcio y vitamina D. En el grupo tratado con calcitonina la masa ósea, medida por el calcio corporal total, aumentó en 15 de los 24 enfermos. En este grupo el promedio de masa ósea aumentó durante los primeros 18 meses de tratamiento, mientras que en el grupo control disminuyó; a los 24 meses este efecto se había invertido, aunque la masa ósea en el grupo tratado con calcitonina aún era mayor que la inicial.

Mediante biopsia ósea, a los 26 meses se observó también un aumento de la masa ósea en los tratados con calcitonina y una disminución en el otro grupo, con disminución de las superficies de resorción en los primeros. La ganancia de masa ósea en los tratados con calcitonina fue del orden del 2 al 3 %. Las alteraciones metabólicas provocadas por la calcitonina son rápidas pero poco persistentes. En efecto, la calcemia y la fosfatemia descienden en los primeros meses de tratamiento, pero después vuelven a los valores iniciales. Este hecho se atribuye al desarrollo de resistencia a la calcitonina o a un fenómeno de contrarregulación. La formación de anticuerpos a las calcitoninas heterólogas es un hecho comprobado, pero no está claro si ello tiene relación con la resistencia al fármaco.

Mazzuoli y cols. [214], es un estudio controlado doble ciego, mediante densitometría en la zona distal del radio, comprueban que 100 u MRC de calcitonina de salmón a días alternos con calcio diario determinan un aumento significativo de la masa ósea (13 % después de un año); el aumento es lineal durante los 6 primeros meses, permaneciendo después inalterada hasta los 12 meses. Genari y cols. [117], comparando placebo con 100 u MRC de calcitonina de salmón a días alternos y con 100 u MRC diarias, hallan una respuesta dependiente de la dosis al cabo de un año. Según Resch y cols. [274] 100 u de calcitonina de salmón administrada a días alternos durante 6-8 semanas tiene el mismo efecto que los estrógenos administrados durante un año para aumentar el contenido mineral óseo del antebrazo.

Indicaciones. Como resumen se puede afirmar que la calcitonina aumenta la densidad mineral ósea en un grupo de osteoporóticos y en principio ello justifica su administración en la osteoporosis con fracturas o como profilaxis en mujeres a las que por algún motivo no es posible hacer el tratamiento hormonal substitutivo. Es razonable pensar que los enfermos que responden son aquéllos en quienes la enfermedad es más activa con un alto remodelado, pero esto no ha sido comprobado y por otra parte, no disponemos de criterios prácticos para determinar *a priori* qué enfermos responderán y cuáles no. Hay otros interrogantes que sólo la experiencia y la realización de ensayos bien controlados y duraderos podrían aclarar. Falta precisar la duración del tratamiento. Basándose en la disminución de su acción después de dos años aproximadamente, quizá sería más lógico realizar un tratamiento intermitente o a dosis más pequeñas.

La calcitonina podría ser útil como medio de frenar la pérdida ósea en la postmenopausia y con ello prevenir las fracturas; de hecho, hay un estudio que indica que a dosis de 250 μg (50 u MRC) semanales, la calcitonina puede ser tan eficaz como el estradiol con esta finalidad [215]. Sin embargo, esta indicación no se generalizó por la necesidad de administración parenteral y el elevado coste. El primer inconveniente ha desaparecido con la administración por vía nasal; por esta vía se ha constatado la prevención de pérdida ósea en la columna en la postmenopausia precoz [223].

El uso de la calcitonina en la osteoporosis tiene otra justificación; su efecto analgésico. Este efecto ha sido estudiado en el dolor de origen neoplásico [350] y también en la osteoporosis [200]. Según este último estudio [200], con una dosis de 100 u MRC los enfermos que responden experimentan una analgesia que persiste durante unas 24 horas. Ello se traduce en una sensible reducción de la necesidad de analgésicos narcóticos. Si este efecto se comprobara la calcitonina podría ser utilizada durante las fases de pérdida ósea aguda con dolor por fractura con una doble finalidad: disminuir o evitar la pérdida de hueso y aliviar el dolor. Sin embargo, en la osteoporosis es difícil saber si un tratamiento disminuye o acorta el tiempo de dolor, dada la desaparición espontánea habitual.

Contraindicaciones. La única contraindicación es la hipersensibilidad al fármaco.

Forma de administración y dosis. Se recomiendan entre 50 y 100 u MRC diarias de calcitonina de salmón o entre 20 y 40 unidades de elcatonina vía subcutánea o intramuscular; el tratamiento cíclico puede ser también eficaz.

Una limitación importante en el uso de la calcitonina es la necesidad de administración parenteral. Para evitar este inconveniente y aumentar el cumplimiento del enfermo se están estudiando las vías de administración rectal y nasal. La administración por vía nasal en voluntarios sanos provoca disminución de la calcemia y aumento de la PTH; ejerce pues los mismos efectos biológicos que las vías intramuscular y subcutánea [269]. En los primeros estudios con 50 u MRC de calcitonina de salmón, administradas dos veces al día durante cinco días, cada semana, durante un año a 113 mujeres postmenopáusicas, a los 6 meses de tratamiento se observó un aumento de la densidad mineral ósea medida por densitometría de energía dual y una disminución del cociente hidroxiprolinuria/creatinuria; hubo 11 abandonos entre 55 enfermos. Otros [63] obtienen resultados similares en un grupo de 44 mujeres postmenopáusicas a los 9 meses de tratamiento, midiendo la masa ósea con tomografía axial computadorizada. Overgaard y cols. [249] evitaron, con 200 u MRC diarias, la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con fractura; los mismos autores [248] indican que la administración discontinua de calcitonina (supresión durante un año después de un año de tratamiento) evita la pérdida de masa ósea tanto en el esqueleto axial como en el periférico. Con 200 u MRC de calcitonina de salmón por vía nasal se producen efectos biológicos de la misma magnitud que con 80 u MRC por vía intramuscular [269]. En la mujer postmenopáusica, 100 u MRC al día durante un año disminuyen significativamente la pérdida ósea en la columna, pero no en el antebrazo. Similares resultados han sido obtenidos por Overgaard y cols. [249]. La industria farmacéutica recomienda 100 u MRC al día por vía nasal, ya sea administradas de una vez o en dos veces a 50 u cada una. La disminución del efecto se inicia a los 9 meses independientemente de la dosis.

La calcitonina nasal se absorbe en relación a la dosis. Dosis de 100 y 200 u MRC provocan una disminución en plasma de AMPc después de 15 minutos e hipocalcemia detectable [324]. La acción sobre la densidad mineral ósea de la columna lumbar también es dependiente de la dosis; la acción sobre el antebrazo es insignificante, independientemente de la dosis [324].

Efectos secundarios. Los efectos secundarios de la calcitonina son frecuentes pero relativamente inocuos: náuseas y vómitos, molestias gástricas, sofocaciones, enrojecimiento de cara y manos y vértigo. Estos síntomas habitualmente duran de media a una hora. Puede haber reacciones locales como prurito o inflamación y otras generales, menos frecuentes, como polaquiuria o diarrea. Los efectos indeseables pueden pasar desapercibidos si la inyección se administra antes de acostarse y pueden ser menos intensos si en vez de darse por vía intramuscular se da por vía subcutánea.

Entre las acciones secundarias con la administración nasal están náuseas, rinitis, epistaxis y sequedad nasal.

Tipos de calcitonina. Aparte de la calcitonina de salmón, sobre la que existe una mayor experiencia, se dispone de la calcitonina humana y de la elcatonina.

La *calcitonina humana* parece igualmente eficaz. Se halla comercializada en ampollas de 0,25 y 0,50 mg y se recomienda una ampolla diaria. Parece que tiene un efecto dependiente de la dosis sobre los marcadores de resorción ósea y sobre la osteocalcina [192].

La *elcatonina o carbocalcitonina* es el análogo 1-7 aminosubérico de la calcitonina de anguila [231]. Los aminoácidos en posición 1 y 7 (cisteínas) han sido substituidos por 2 aminoácidos α -aminosubéricos, de modo que se substituye el enlace disulfuro (S-S) por un enlace etilénico (C-C) estable. El enlace S-S no es imprescindible para la actividad biológica de la calcitonina y el puente etilénico le confiere mayor estabilidad y con ello no se forman metabolitos ni complejos macromoleculares durante su síntesis, y a ello se atribuye su mejor tolerancia. Experimentalmente la elcatonina tiene un efecto preventivo en la osteoporosis inducida por ovariectomía [142]. En un estudio japonés [246], multicéntrico, prospectivo, simple ciego, usando 20 U MRC de elcatonina una vez a la semana por vía intramuscular, más 300 mg de calcio contra placebo y 300 mg de calcio, el grupo tratado con elcatonina tuvo una significativa más alta densidad mineral ósea que el grupo placebo. Se han realizado varios estudios en Italia; en uno de ellos [336] se observó un aumento de la densidad mineral ósea de 3,8% en el radio distal a los 6 meses de tratamiento, con una dosis de 40 u a días alternos. Otros [256] refieren el mismo efecto en la columna lumbar al cabo de un año de tratamiento. La elcatonina se puede administrar también por vía nasal, por la cual ha sido eficaz para disminuir la pérdida de masa ósea en mujeres con endometriosis tratadas con

LHRH-agonistas [240]. Existe experiencia sobre la elcatonina nasal (80 u MRC diarias) en la prevención de la osteoporosis. La medición de la densidad mineral ósea en el antebrazo mostró un significativo aumento en relación con los controles a los 6 meses [23].

Su biodisponibilidad ha sido estudiada en voluntarios humanos [42], estableciéndose en el 50% respecto a la vía i.m.

Es difícil establecer las diferencias entre los efectos biológicos y clínicos de las diferentes calcitoninas por la ausencia de estudios comparativos de diseño aceptable [116].

En un estudio [222] se comparó la eficacia de la asociación de elcatonina y estrógenos, la elcatonina sola, los estrógenos solos y un grupo control al cabo de un año; la dosis de elcatonina fue de 40 U MRC dos veces por semana. La densidad mineral ósea vertebral se incrementa más con el tratamiento combinado que con cualquiera de los otros dos aislados.

Hay un estudio [117] que sugiere que el efecto de la calcitonina es dependiente de la dosis; al cabo de un año la densidad mineral ósea aumenta un 4% con 100 u a días alternos y un 8,5% con 100 u diarias. Estos resultados no son concordantes con los de un estudio más reciente [274] en el cual administrando calcitonina sólo durante 6 a 8 semanas se obtiene, al cabo de un año, un efecto sobre la densidad mineral ósea del antebrazo similar al obtenido con la administración continuada de estrógenos. Como ya se ha señalado antes, quedan muchos puntos inciertos en la utilización de la calcitonina que deberían investigarse para situar racionalmente este fármaco en el tratamiento de la osteoporosis. Sucede que la investigación farmacéutica es más rápida que la investigación clínica y van apareciendo nuevos tipos de calcitonina y nuevas vías de administración antes de que cada una de ellas se haya concretado; por ello dudamos que alguna vez el clínico llegue a tener suficiente información contrastada. Es muy probable que la introducción de calcitonina y elcatonina por vía nasal relegue a la vía parenteral a una opción secundaria. Es de desear que los tratamientos con esta nueva vía se monitoricen de acuerdo con un protocolo orientado a averiguar si a largo plazo disminuye el riesgo de nuevas fracturas.

1.4.2.2 Difosfonatos.

Los difosfonatos o bisfosfonatos tienen una estructura similar a los pirofosfatos; el enlace P-O-P está substituido por el enlace P-C-P, lo cual les confiere mayor estabilidad. Inhiben la resorción ósea y la mineralización [145]. Los más conocidos son el etidronato, el pamidronato, el clodronato y el tiludronato.

Indicaciones. El etidronato ha sido ampliamente utilizado en la enfermedad de Paget; hace años se ensayó también en la osteoporosis, pero se abandonó ante la creencia de que su administración prolongada se acompañaba de un retraso de la mineralización. En 1989 se publicaron dos estudios [319,349] multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, de dos y tres años de duración, doble ciego y controlados con placebo, en mujeres menopáusicas con osteoporosis para determinar los efectos del etidronato, solo o asociado al fósforo, siempre en forma cíclica, sobre la densidad mineral ósea y las fracturas. Los resultados de estos estudios han determinado que se reivindicara el uso del etidronato administrado de forma intermitente y a pequeñas dosis. En estas condiciones ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la osteoporosis, aumentando la densidad mineral ósea de la mujer postmenopáusica y disminuyendo el riesgo de fracturas. El aumento de la densidad mineral ósea fue de alrededor de un 5%, siendo más pronunciado en la columna que en la cadera. La frecuencia de nuevas fracturas vertebrales se redujo en un 50%; las fracturas periféricas en todos los grupos fueron poco frecuentes, lo cual no permite sacar conclusiones. En ninguno de los enfermos tratados se detectaron defectos de mineralización. La administración cíclica de fósforo y etidronato no produjo un beneficio adicional sobre el etidronato solo. Recientemente ha sido publicado otro estudio [226] en que también se demuestra un aumento de la densidad mineral ósea después de dos años de seguimiento, utilizando terapéutica cíclica con fósforo.

Inicio y duración del tratamiento. El etidronato podría ser útil en la mujer postmenopáusica, cuando por algún motivo no se administran estrógenos y en el hombre en cualquier circunstancia. Los estudios efectuados hasta ahora no permiten definirnos sobre la duración más conveniente de su administración.

Contraindicaciones. Se desconocen.

Forma de administración y dosis. Falta determinar la dosis óptima. Su larga vida media esquelética puede reducir el remodelado durante un tiempo excesivamente largo, por lo cual existe el riesgo teórico de que aumente el hueso "viejo", que podría ser de calidad inferior. De momento no hay evidencia de que ello suceda. Los análisis histomorfométricos no demuestran, al cabo de un año, signos de osteomalacia; la profundidad de la resorción, la frecuencia de la activación trabecular y la velocidad de formación ósea disminuyen significativamente [316]. Se ha señalado que hay una marcada sensibilidad de los osteoclastos del hueso trabecular al etidronato mientras que no la hay en los osteoclastos del hueso compacto [57]. Este hecho podría explicar el efecto de los difosfonatos sobre la densidad mineral ósea de la columna pero no sobre el cuello del fémur. En los enfermos con elevado recambio el etidronato puede aumentar la densidad mineral ósea vertebral en unas cifras semejantes a las que se logran con el flúor [226]. Algunos estudios han constatado que los difosfonatos no disminuyen la calidad y la resistencia del hueso [106].

El etidronato se administra a dosis de 400 mg/día por vía oral durante dos semanas, se deja de administrar durante las 13 semanas siguientes pero dando suplementos de 500 mg/día de calcio y 400 u de vitamina D, y después se reanuda el ciclo. Como se absorbe poco, el etidronato debe ser tomado con el estómago vacío, una hora antes de las comidas o dos horas después con agua, café, té o jugos pero no con leche o derivados. Si aparecen alteraciones gastrointestinales la dosis se divide en dos tomas diarias.

Efectos secundarios. Los efectos adversos son raros y excepcionalmente obligan a suprimir el tratamiento; los más frecuentes son náuseas y diarreas.

Otros difosfonatos. Con ciertas modificaciones de la molécula se han sintetizado otros difosfonatos con mayor potencia antirresortiva. Entre ellos está el 3-amino-1-hidroxi-propilene-1,1-difosfonato, palnidronato o APD. Estudios experimentales demuestran que el APD evita la pérdida ósea [184] y en humanos se produce un aumento de la masa ósea [77]. Devogelaert y cols. [77] hallan un aumento anual de densidad mineral ósea lumbar de más del 6%. Valkema y cols. [337] administraron 150 mg al día en tableta acidorresistente, media hora antes de las comidas durante 4 años. Con ello se logró positivar el balance cálcico con una ganancia anual del 3% de masa ósea lumbar. Fromm y cols. con dosis de 4,8 a 6 mg/kg con suplementos de calcio, obtuvieron al cabo de un año un incremento de la densidad mineral ósea lumbar y de trocánter de más de 5%, pero no

hallaron cambios significativos en cuello femoral, triángulo de Ward y hueso cortical del radio. El APD oral puede ocasionar irritación gástrica y la absorción no es regular.

Con el clodronato la acción inhibidora de la mineralización es menor, por lo cual es más fácil establecer la dosis eficaz sin provocar osteomalacia. Chesnut [58] utilizó 1,2 a 1,6 g por día durante 11 meses de forma intermitente: un mes sí, 3 meses no, 3 meses sí, 3 meses no y un mes sí. Hubo un aumento del calcio corporal total del 6% a los 18 meses, comparado con una pérdida del 2% en los controles.

Anotaciones finales. Los datos de que disponemos hasta ahora sobre la eficacia del etidronato en la osteoporosis son alentadores tanto en la osteoporosis con fracturas como en la profilaxis de las mismas. A ello se añade, como datos positivos, la facilidad de administración y la buena tolerancia. Está por ver qué sucederá con el tratamiento a más largo plazo.

1.4.2.3 Calcio.

Desde hace varios años, en la osteoporosis, se suele administrar calcio de forma empírica. Tratándose de un elemento que se halla en la alimentación, en especial cuando ésta contiene productos lácteos, al hablar de aporte de calcio hay que considerar conjuntamente el que se da como preparado farmacéutico y el que se ingiere con la comida. Como afirma Heaney [143], el calcio es un "nutriente", no una droga, y como tal la mejor manera de ingerirlo es con la comida. Las dietas deficitarias en calcio lo son también de otros elementos y por ello la administración aislada de calcio no cubre todas las necesidades del enfermo. No obstante, en muchos casos no tenemos más opción que dar suplementos de calcio aislado.

Para alcanzar el pico máximo normal en la tercera o cuarta década de la vida es necesario que el aporte cálcico en la niñez y en la adolescencia sea suficiente [212]. Ya se sabe que este pico máximo es un factor predictivo de la densidad mineral ósea en edades posteriores.

¿Previene la administración de calcio durante la época de la menopausia la pérdida ósea normal o patológica? La respuesta a esta pregunta es difícil por las discordancias entre los estudios efectuados, que son debidas a la dificultad para cuantificar con exactitud el calcio

que se ingiere, las diferencias en el diseño de los trabajos, al error inherente a las determinaciones del balance cálcico y en la interpretación de los resultados [55].

En situaciones de bajo aporte cálcico, su administración mejora el balance, pero no es seguro que esto sea así en casos de aporte alto. Hay varios estudios que indican que el aumento del aporte en la mujer osteoporótica postmenopáusica no disminuye la pérdida mineral ósea trabecular [288]. Existen también algunas excepciones [22].

Se ha estimado que cuando se ha alcanzado la densidad mineral ósea máxima es suficiente el aporte de 800 mg al día para mantenerla; en la época de la menopausia el requerimiento se eleva a 1,5 g/día [66]. Cumming [53], utilizando la técnica del metaanálisis, hace una revisión de diversos trabajos publicados y concluye que suplementos de calcio en forma de tabletas de alrededor de 1 g/día en la postmenopausia precoz pueden prevenir la pérdida del 1% de masa ósea por año en todas las regiones estudiadas, menos en las vértebras. Un estudio reciente de la Nutritional Research Center of Tufts University [66] ha demostrado que un suplemento de 500 mg diarios de calcio es ligeramente eficaz en las mujeres que hayan sobrepasado en más de 6 años la edad de la menopausia y cuyo aporte sea menor de 400 mg/día. En cambio, no es eficaz en las mujeres con una ingesta superior a 400 mg/día ni en aquéllas que se hallan dentro de los cinco años posteriores a la menopausia. Según Elders y cols. [95] los suplementos de calcio elemento a dosis de 1000 ó 2000 mg retrasan la pérdida ósea lumbar en el primer año en la época de la perimenopausia, pero no se sabe qué sucede a más largo plazo.

Mucho menor es la información sobre la indicación del calcio en los ancianos con osteoporosis. En principio parece razonable actuar como en la postmenopausia: ingesta suficiente de calcio para mantener el balance equilibrado, pero no dosis excesivas.

Los mayores aportes de calcio se producen mediante la leche y derivados. La leche desnatada o con bajo contenido en grasa es preferible si conviene disminuir la toma de grasa. Cada 240 mL de leche contiene 275 a 300 mg de calcio. Aquellas personas que no son capaces de tomar 1,5 g de calcio en la dieta deben tomar suplementos. Hay que tener en cuenta que algunos preparados de calcio se absorben mejor que otros, y cada uno de ellos tiene una cantidad diferente de calcio elemento.

Los suplementos de calcio se pueden administrar formando parte de una amplia variedad de sales, en preparados líquidos o sólidos, como carbonato, fosfato, sulfato, acetato, lactato, gluconato, glubionato, glicerofosfato, citrato-malato o en complejos quelados [144]. Su contenido en calcio va desde el 6% hasta el 40%. Algunos suplementos se basan en productos naturales.

A pesar de que el duodeno tiene gran capacidad de absorción, el tiempo de persistencia en él es tan corto que tan sólo una pequeña proporción de calcio se absorbe en este segmento y la mayor parte lo hace en el yeyuno e íleon. Con aportes bajos la absorción ocurre por dos mecanismos [144]; transporte activo mediado por la vitamina D y difusión pasiva. Con ingesta alta (más de 30 mmol/día) el papel del transporte activo, y por tanto de la vitamina D, debe ser muy pequeño. Cuando el calcio se ingiere con la comida su absorción es superior en un 20 a 25% a la que se da con el estómago vacío. La absorción también varía con las diferentes sales de calcio y con el tamaño de la preparación; es mejor administrar la dosis que se decida en cuatro fracciones al día. También se recomienda dar preferencia a la administración nocturna, al acostarse, porque al parecer se evita la acción de la PTH sobre el hueso que es más activa por la noche.

Los suplementos de calcio pueden tener efectos adversos, sobre todo en personas de edad avanzada en que a menudo coexisten otras enfermedades, como insuficiencia renal, o que toman fármacos, como las tiacidas; en esta población hay más posibilidades de que se produzca hipercalcemia, estados confusionales agudos, toxicidad a la digoxina, hipercalciuria y nefrolitiasis [275]. Sin embargo, por lo común, a las dosis que habitualmente se administran los riesgos son prácticamente nulos; incluso en casos de antecedentes de nefrolitiasis no hay contraindicación a los suplementos de calcio, excepto si hay hipercalciuria absorbible. Hay que tener en cuenta que grandes aportes de calcio pueden interferir con la absorción de hierro. Ello puede tener importancia en la mujer con deficiencia de hierro en sangre. La única preparación que no interfiere con la absorción de hierro es el calcio-citrato-malato [144].

Anotaciones finales. No cabe duda de que hay que procurar que la ingesta de calcio, ya sea con los alimentos o como fármaco, cubra las necesidades mínimas del organismo; esta norma de validez general debe exigirse a todos los individuos que padecen osteoporosis. Es muy dudoso que sea útil administrar cantidades superiores a las fisiológicas. El calcio es un

complemento del tratamiento con otros fármacos como los estrógenos, el flúor, los difosfonatos y la calcitonina.

1.4.2.4 Anabolizantes.

Los esteroides anabolizantes son andrógenos modificados con el fin de minimizar los efectos androgénicos. Primero los andrógenos y después los anabolizantes vienen utilizándose empíricamente desde hace más de 40 años en la osteoporosis, pero sólo recientemente se ha comprobado su eficacia sobre la densidad mineral ósea en el antebrazo, en el cuello femoral y en la columna y en el aumento del calcio corporal total [165]. Al parecer aumenta, pues, la densidad mineral ósea del hueso cortical y del hueso trabecular. Al suprimirlos hay una inmediata pérdida del hueso como sucede con los estrógenos y la calcitonina [76]. El efecto de los anabolizantes sobre el hueso podría ser indirecto, a través del aumento de la masa muscular y disminución de la cantidad de grasa, pero se ha comprobado un efecto directo, una vez hechas las correcciones pertinentes [239]. El mecanismo de acción sobre el hueso es controvertido pero se impone la creencia de un efecto directo sobre los osteoblastos. Se han hallado receptores de andrógenos en células humanas normales del linaje de los osteoblastos [47]. Recientes trabajos experimentales en animales han mostrado que la síntesis de proteína no colagenóstica por los osteoblastos es estimulada por el decanoato de nandrolona. Los anabolizantes pueden tener además una acción antirresortiva.

Entre los anabolizantes, se usan en terapéutica el etilestrenol, los ésteres de la nandrolona, el estanozolol y la oximetolona. Todos ellos están comercializados en España, excepto el etilestrenol. Todos son eficaces por vía oral, excepto la nandrolona.

Hay efectos laterales relacionados con el producto (Dequeker): virilización (hirsutismo, engrosamiento de la voz, acné) que dependen de la dosis y del tipo de preparado. Los anabolizantes 17- α -alquilados (oximetolona y estanozolol) pueden provocar alteraciones reversibles de las pruebas de función hepática y deben evitarse en las hepatopatías conocidas. El estanozolol reduce las lipoproteínas de alta densidad en la osteoporosis de mujeres postmenopáusicas [102]. En el hombre puede disminuir la espermatogénesis y, por su acción supresora de la producción endógena de testosterona, cuando se abandona su administración puede haber impotencia temporal. Asimismo estimulan

el crecimiento de los tumores dependientes de andrógenos y por ello, están contraindicados en el carcinoma de próstata y en el cáncer de mama masculino. A dosis altas los andrógenos se han asociado con tumores hepáticos, como el carcinoma hepatocelular y el adenoma benigno.

Consideramos que prácticamente en la actualidad no hay indicación para los anabolizantes si tenemos en cuenta sus riesgos potenciales y la ausencia de ventajas sobre otros fármacos.

1.4.2.5 Vitamina D.

La vitamina D y sus metabolitos aumentan la absorción intestinal de calcio, pero su acción sobre el hueso no es bien conocida; estudios in vitro sugieren que aumentan la resorción ósea, pero también que la vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; o calcitriol estimula la formación ósea. En clínica su acción sobre el hueso es controvertida. Varios estudios han demostrado que tanto el calcitriol como el alfacalcidol ($1,\alpha(\text{OH})\text{D}_3$) pueden ser eficaces a dosis de $1\text{ }\mu\text{g/día}$, pero incluso con estas dosis pequeñas, similares a la producción fisiológica basal, aparecen episodios de hipercalcemia. Por ello en estudios recientes [113] se han utilizado dosis inferiores. Las conclusiones obtenidas de estos estudios indican que la densidad mineral ósea axial y el contenido mineral óseo total aumentan o se mantienen cuando el calcitriol se da a dosis superiores a $0,6\text{ }\mu\text{g/día}$, si bien, incluso con estas dosis y con las dietas habituales en América y en Europa, pueden producirse episodios ocasionales de hipercalcemia, lo cual obliga a monitorizar estos enfermos.

Otros estudios, utilizando tanto el calcitriol como el alfacalcidol, han mostrado que el hueso compacto se estabiliza, que el hueso trabecular aumenta y que disminuye la incidencia de fracturas significativamente [111]. Recientemente se ha realizado un estudio amplio, prospectivo a tres años, multicéntrico y doble ciego en osteoporosis postmenopáusica comparando el calcitriol ($0,50\text{ }\mu\text{g}$ al día) y el calcio (1 g de calcio elemento al día) en el efecto sobre la aparición de fracturas [326]. Observaron una disminución de la frecuencia de nuevas fracturas tanto vertebrales como periféricas en el grupo tratado con calcitriol. Es importante señalar que sólo apareció hipercalcemia en el $0,4\%$ y no hubo evidencia de litiasis

renal. Este trabajo indudablemente reaviva el interés de la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis.

1.4.2.6 Flúor.

El flúor se introdujo en el tratamiento de la osteoporosis a partir del hecho de que la intoxicación por este elemento provoca osteosclerosis. El efecto anabólico del flúor está motivado por la activación directa de los osteoblastos y por la acción mitógena sobre sus células precursoras [101]. La mineralización del hueso es más lenta que la formación de tejido osteoide, por lo cual el hueso resultante está deficientemente mineralizado [166]. En la práctica este inconveniente se anula con la administración concomitante de calcio.

Indicaciones. Los partidarios del flúor lo aconsejan en la osteoporosis con fracturas vertebrales; en cambio no se considera indicado para la prevención de fracturas.

Los estudios clínicos efectuados con el flúor han sido muy numerosos, pero la mayor parte adolecen de falta de series de control, escaso tiempo de duración del ensayo, series poco numerosas o falta de referencia a la incidencia de fracturas [254,25]. En los últimos años se han realizado estudios con mayor rigor metodológico y con un seguimiento de 2 a 4 años. No cabe duda de que la densidad mineral ósea en la columna lumbar aumenta significativamente con la administración de flúor. Este hecho ha sido comprobado mediante radiología convencional [168], histomorfometría [169], tomografía axial computadorizada [102], absorciometría fotónica dual [237] y activación de neutrones [235].

La discrepancia aparece cuando se plantea si este aumento de densidad se acompaña o no de disminución del riesgo de fracturas. El aumento de la densidad mineral ósea lumbar es lineal durante los 4 primeros años de tratamiento, independientemente del valor inicial; la ganancia anual se cifra entre el 5-10% según datos obtenidos mediante absorciometría fotónica dual [237]. Contrastando con lo que ocurre en el hueso trabecular, las modificaciones de la cortical del hueso periférico son poco sensibles. Algo menos del 20% de los osteoporóticos no responden al tratamiento con flúor [91].

De algunos estudios [25,203] controlados, pero no doble ciego, se ha inferido que la proporción de enfermos con nuevas fracturas vertebrales se reduce significativamente con la administración del flúor en comparación con otros que recibían otros tratamientos. Sin embargo, Riggs y cols. [9], en un estudio controlado, doble ciego, con placebo y aleatorizado, hallan que el número de nuevas fracturas vertebrales es similar en el grupo de tratamiento y en el de placebo. Este estudio se ha hecho administrando dosis elevadas de flúor (75 mg) y entre las fracturas no distingue entre las verdaderas y las producidas por estrés. Queda pues la duda sobre el efecto del flúor en la frecuencia de las fracturas vertebrales. En relación con las fracturas periféricas el flúor no disminuye su frecuencia.

También se ha ensayado el fluoruro sódico (50 mg/día) en la osteoporosis sin fractura con el mismo resultado: a los dos años hubo un aumento de la densidad mineral ósea vertebral pero no de la femoral [260].

Vías de administración y dosis. En algunos países europeos se han comercializado cápsulas de NaF (Osteofluor, en Francia) de 25 mg (11,3 mg de ion F), con o sin cubierta entérica, y tabletas efervescentes de monofluorofosfato sódico ($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$) que contienen 100 mg (13,2 mg de ion F) y 1250 mg de **carbonato** cálcico (500 mg de calcio iónico) (Fluocalcic, en Francia). Se considera que la dosis óptima debe estar entre los 15 y 25 mg/día de flúor iónico. Esto significa que para el Osteofluor la dosis óptima es de dos cápsulas al día y para el Fluocalcic de dos tabletas al día.

Se recomienda que el tratamiento tenga una duración mínima de 2 años y máxima de 5 años, argumentando que si la mujer ha perdido un 27% de su densidad mineral ósea lumbar y se gana un 5% por año, deben transcurrir 5 años para restaurar lo que se ha perdido. Se puede aceptar, para más concreción, que el tratamiento se detenga cuando aparezca osteosclerosis radiológica o cuando la densidad mineral ósea se haya normalizado. Al suprimir el flúor la densidad mineral ósea tiende a disminuir de nuevo.

El NaF simple es más nocivo para el tracto gastrointestinal que las tabletas de cubierta entérica, los preparados de eliminación lenta o los de liberación intestinal (como el monofluorofosfato sódico). Los suplementos de calcio (1000 a 1500 mg/día o más) son esenciales para mantener la resorción bajo control y para facilitar la mineralización. Si se administra Osteofluor el calcio debe darse separado por algunas horas para evitar la

formación de una sal no absorbible. El Fluocalcic, sin embargo, asocia en la misma tableta el flúor y el calcio; ello no representa ningún inconveniente para la absorción intestinal e monofluorofosfato sódico forma **una sal soluble con el carbonato cálcico** que se absorbe fácilmente por el duodeno y por el resto del intestino delgado. Existe la posibilidad de que la vitamina D o alguno de sus metabolitos, directa o indirectamente, aumenten la pérdida ósea cortical o al menos dificulten su preservación. Si esto es así y mientras lo contrario no se haya probado, es mejor evitarla a menos que haya una deficiencia de la misma, en cuyo caso debería ser dada a dosis que se limiten a corregir esta deficiencia (por ejemplo, 400 UI/día).

Efectos secundarios. El dolor óseo es debido a microfracturas de estrés que se evidencian fácilmente por gammagrafía o radiografía simple. Aunque las fracturas de estrés no sean detectables radiológicamente al principio, lo son después de tres o más semanas a causa de la banda osteosclerótica causada por el callo de fractura; esta anomalía puede persistir durante meses o años como una banda esclerosa [244]. Predomina en las extremidades inferiores y especialmente en el extremo distal de la tibia. El dolor dura pocas semanas y remite espontáneamente incluso sin dejar el tratamiento. Aparece entre uno y medio a 17 meses (promedio 5 meses) a una dosis promedio de 78 mg/día (60 a 90 mg). El dolor aumenta al estar en pie; a veces se acompaña de edema. Cede en unas cuatro semanas al dejar el tratamiento. Se pueden hallar áreas de hipercaptación sin dolor [244]. Las fracturas de estrés son más frecuentes a dosis altas.

Los trastornos gastrointestinales también están relacionados con la dosis, apareciendo entre el 10 y el 45 % de los enfermos. Entre estos destacan náuseas, vómitos y muy raramente, hemorragias gastrointestinales. Son menos frecuentes con los preparados de cubierta entérica y con los de eliminación lenta. En un enfermo con artritis reumatoide y osteoporosis la administración de fluoruro sódico provocó repetidamente una exacerbación de los síntomas articulares [88].

Contraindicaciones. El flúor está contraindicado en la insuficiencia renal, en el embarazo, en la osteomalacia y en la úlcera gástrica activa. La excreción de flúor se reduce si el aclaramiento de creatinina es menor de 25 ml/minuto.

Anotaciones finales. El flúor tiene defensores acérrimos y detractores en el tratamiento de la osteoporosis. Es posible que tanto su eficacia como sus inconvenientes sean cuestión de dosis. El flúor es el fármaco con el que alcanza una mayor y más sostenida densidad mineral ósea. El punto básico a esclarecer es su influencia sobre la resistencia ósea.

1.4.2.7 Parathormona (PTH).

La PTH estimula la proliferación de las células óseas en cultivo de tejidos y ha sido estudiada su acción sobre la masa ósea en clínica [268]. A pequeñas dosis puede aumentar la densidad mineral ósea. En el hombre, inyecciones subcutáneas diarias durante 36 meses de 50 a 100 μ g de la fracción sintética de los primeros 34 aminoácidos (h PTH 1-34) produjo un aumento del volumen óseo trabecular con formación de hueso nuevo sobre la trabécula ya existente, pero no aumento de la densidad de la cortical [268]. La asociación de terapéutica hormonal sustitutiva mantiene el mismo efecto pero no parece que lo aumente [268]. La PTH, al igual que la hormona del crecimiento, estimula la síntesis de factor de crecimiento similar a la insulina-1, la cual promueve la formación ósea.

1.4.2.8 Fosfatos.

Experimentalmente se ha visto que los suplementos de fosfatos aumentan la porosidad ósea en grado proporcional a la dosis y elevan la tasa de PTH circulante [169]. Goldsmith y cols. [123] señalaron que un suplemento de 1 g de fosfatos en los osteoporóticos disminuye la formación ósea y aumenta la resorción, por lo que su administración no sería beneficiosa. Los fosfatos, aisladamente, no son eficaces en el tratamiento de la osteoporosis, pero quizás lo sean formando parte del tratamiento secuencial.

1.4.2.9 Tiacidas.

Las Tiacidas intervienen en el metabolismo del calcio a través de su efecto en el túbulo renal ya que reducen la eliminación del mismo a la vez que disminuyen el recambio

óseo, pero nunca se han usado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis debido a sus múltiples efectos metabólicos.

Las tiacidas son tomadas por alrededor de un tercio de las mujeres ancianas en EE.UU.; si con ellas se redujera el riesgo de fracturas en un 40%, actualmente se reduciría la incidencia de fracturas de cadera en la mujer en alrededor del 13%. El uso prolongado de tiacidas probablemente es protector contra la pérdida ósea; ello se atribuye a la disminución de la excreción renal de calcio [348]. Si se requieren diuréticos por cualquier motivo (hipertensión, cardiopatía, edemas) hay que dar preferencia a las tiacidas, que retienen calcio, sobre la furosemida, que aumenta su eliminación.

1.4.3 PREVENCIÓN TERCIARIA.

La prevención terciaria tiene como finalidad evitar las caídas que pudieran ocasionar fracturas.

Las caídas son muy frecuentes en los adultos y sobre todo en los ancianos, en unos casos por el deterioro general que el envejecimiento conlleva, o sea, menor movilidad, deterioro físico, mala visión e incapacidad de reacción; en otros por enfermedades específicas esqueléticas, vasculares o neurológicas y en otros por medicaciones que puedan interferir en el estado de conciencia, como sedantes, hipotensores, antidiabéticos y antiasmáticos. En estos aspectos es en los que hay que establecer condiciones adicionales en el enfermo osteoporótico.

La osteoporosis es el principal factor predisponente de las fracturas de cadera, pero las caídas constituyen el factor desencadenante. Entre las medidas orientadas a prevenir las fracturas están la disminución del riesgo de caídas, sin que ello comprometa la movilidad ni la capacidad funcional del anciano. Se debe actuar en todas las enfermedades concomitantes como tratamientos oftalmológicos y medicamentosos (comparando sus ventajas e inconvenientes), fisioterápicos y quirúrgicos. En ocasiones será preciso llevar muleta o bastón. Si se toman varios fármacos se intentará reducir su número al mínimo, sopesando los riesgos y beneficios de cada uno de ellos; en caso de ser necesarios, seleccionar los que

tengan una menor acción sobre el sistema nervioso central, que no provoquen hipotensión postural y que tengan una vida media corta; la dosis debe ser la menor que sea eficaz.

Finalmente en el enfermo osteoporótico hay que considerar las medidas analgésicas adecuadas dependiendo del momento y la intensidad de cada caso en particular.

1.5 OBJETO Y ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1 JUSTIFICACIÓN

Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis son las fracturas y sus complicaciones. Aunque casi todos los huesos son susceptibles, las fracturas de cadera, columna vertebral y muñeca son las más frecuentes. La fractura de cadera es una grave manifestación de la osteoporosis; entre un 5 %-20 % de los afectados por una fractura de cadera fallecerán en el primer año tras la misma y más de un 50% de los supervivientes quedarán incapacitados, muchos de ellos de forma permanente. Las fracturas vertebrales ocasionan dolor, deformidad y debilidad crónica.

La osteoporosis es un problema importante para la salud pública. Por ejemplo en los Estados Unidos afecta a más de 25 millones de personas, es causa predisponente de más de 1,3 millones de fracturas al año, incluyendo más 500.000 vertebrales, 250.000 de cadera y 240.000 fracturas de muñeca y cuesta al estado más de diez mil millones de dólares (Conferencia consenso sobre el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la osteoporosis. Hong Kong, 1993).

La osteoporosis está presente en todo el mundo, afectando a todas las poblaciones y áreas geográficas estudiadas hasta ahora. Sin embargo, la incidencia de fracturas varía sustancialmente entre las diferentes poblaciones y grupos étnicos, siendo mayor en los individuos de raza blanca y asiática y menor en la raza negra. Hay una diferencia de hasta 30 veces la incidencia de fractura de cadera entre diversas naciones y poblaciones, presentando Escandinavia la mayor incidencia, siendo intermedia en los Estados Unidos y en Nueva Zelanda y encontrándose la incidencia más baja entre los bantúes sudafricanos. En los últimos 40-50 años, en muchos países se ha observado un aumento significativo de la incidencia de las fracturas osteoporóticas, ajustada según la edad. En algunos países dicho aumento se ha detenido ya, pero en otros aún continúa. Los datos indican una incidencia de fracturas sustancialmente mayor entre los habitantes de las zonas urbanas que entre los de las zonas rurales. Esta diferencia puede achacarse a las variaciones nutritivas y al ejercicio físico.

Dado que el riesgo de fracturas osteoporóticas es mayor en los ancianos, el envejecimiento progresivo de la población mundial hace prever un importante aumento en el número

total de osteoporosis. El aumento de la esperanza de vida, por sí solo, puede triplicar la incidencia de las fracturas en los próximos 60 años. En un estudio reciente, se estima que en el año 2050 se producirán 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo. Si continúa aumentando la incidencia específica de la edad, el impacto futuro de la osteoporosis será aún mayor.

La osteoporosis no es exclusiva de la mujer, pero se encuentra más predispuesta a padecerla que el hombre. Esta predisposición se debe en primer lugar a que la mujer adquiere menos material óseo en su desarrollo que el hombre y, por tanto, su pico de masa ósea es menor. En segundo lugar, existe en la mujer un problema asociado causado por la menopausia, ya que ésta produce un aumento de la pérdida de hueso superior a la que se produce en el hombre con la edad.

En tercer lugar, la mujer vive más años. Por tanto, la coincidencia de los factores mujer y envejecimiento hacen que sea una enfermedad predominante en el sexo femenino.

Asimismo hay que tener en cuenta factores de riesgo, como herencia, alimentación, menopausia precoz, hábitos tóxicos y ejercicio, por lo que aquellas con más riesgo requieren un diagnóstico precoz para saber si tienen osteoporosis y elegir un tratamiento.

El énfasis de la Fundación Española de Osteoporosis se centra en las medidas de prevención y el diagnóstico precoz, ya que la disminución de masa ósea no produce síntomas, se la conoce como la epidemia silenciosa del siglo, hasta que aparece la fractura.

Afortunadamente, hoy tenemos un método diagnóstico aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que mide la cantidad de masa ósea. Se trata de las técnicas densitométricas, que son muy precisas y que permiten una determinación fiable y reproducible. Además, no son ionizantes aunque sí resultan todavía caras.

Mediante estas técnicas densitométricas se puede definir de forma objetiva qué personas tienen osteoporosis. A continuación, los sujetos con baja masa ósea pueden incluirse en programas de prevención en los que reciban recomendaciones generales, dejar de fumar, hacer ejercicio, etc., y a veces, una intervención con antirresortivos para frenar la disminución de la masa ósea.

Algunos de estos productos logran incluso, a través de un mecanismo complicado pero conocido, recuperar parte del hueso. Entre las terapias encaminadas a reducir la pérdida de hueso hay tres grupos farmacológicos: los estrógenos, terapia hormonal sustitutiva, las calcitoninas y los difosfonatos.

El estudio de la endocrinología ginecológica ha significado uno de los aspectos más importantes del desarrollo de la moderna medicina a lo largo del siglo XX. Las numerosas investigaciones realizadas en el campo de la fisiología, fisiopatología y diagnóstico han hecho posible la aparición de nuevos tratamientos que han dado una solución satisfactoria a muchos de los problemas planteados.

Como respuesta a una demanda social creciente ha surgido con increíble fuerza el estudio, la prevención y el tratamiento de las alteraciones de la menopausia, entre las que destaca la osteoporosis.

El estudio de la menopausia y sus alteraciones ha significado uno de los aspectos más importantes del desarrollo de la moderna ginecología a lo largo del siglo XX. Las numerosas investigaciones realizadas en el campo de su prevención y tratamientos, han sido la respuesta a una demanda que impulsada por Wilson (*feminine forever*) en la década de los 60, ha llegado hasta nuestros días cada vez con mayor fuerza.

Sin lugar a dudas, uno de los factores que más ha influido en la generalización de esta demanda ha sido el crecimiento que, desde principios de siglo, han experimentado los grupos poblacionales de mayor edad. En la actualidad, la población de edad comprendida entre los 75 y los 84 años, así como la de más de 85 años, es 11 y 21 veces superior, respectivamente a la que había en 1900.

La reducción de las tasas de mortalidad en estos grupos de poblaciones es de aproximadamente un 38%, lo cual ha contribuido a un vertiginoso aumento de la esperanza de vida: el 40% de las mujeres de los países industrializados alcanzará en nuestros días los 85 años, mientras que a principios de siglo la expectativa de vida era aproximadamente 50 años, junto a esto, por las características económicas actuales, se prevé el adelanto en la edad de jubilación y la osteoporosis como riesgo para la salud hace que peligre el bienestar social

de este grupo en el momento en que la vida lo que les oferta es el derecho a descansar y vivir.

La disminución de las tasas de natalidad, sobre todo en los países desarrollados y de la mortandad, incluso en los subdesarrollados, ha contribuido al envejecimiento de la población mundial. Así, en 1994 el 18 % del total de la población era mayor de 64 años, mientras que las expectativas para el próximo siglo nos sugieren que sólo experimentarán un crecimiento significativo los grupos de más de 55 años.

La mortalidad del hombre, a cualquier edad, sigue y seguirá siendo superior a la de la mujer, aunque las diferencias en estilo de vida (tabaco, estrés, tráfico, etc.) que podrían condicionar este hecho sean cada vez menores. Según algunos estudios, en el año 2050 la mujer tendrá una esperanza de vida de aproximadamente 81 años, frente a los 71,8 que alcanzará el hombre, lo cual podrá ser debido en gran parte al efecto protector de las hormonas femeninas, sobre todo a nivel del sistema cardiocirculatorio.

Estamos pues ante una sociedad en la cual los grupos poblacionales de edad más avanzada están formados mayoritariamente por mujeres a partir de su menopausia. La mujer de este siglo, incorporada por completo al mundo laboral, ha tenido que adaptarse a vivir prácticamente un tercio de su vida bajo los efectos de la deprivación estrogénica postmenopáusica.

Los estudios epidemiológicos de Owen y cols. [13] señalan unos costes medios, para solo la curación de las fracturas de cadera derivadas de la osteoporosis, de unos 5.644 dólares, con una incidencia de fracturas de cadera de 7 por 10.000 habitantes y año en USA. Si extrapolamos estos datos para España, donde es fácil presumir una incidencia igual o superior, el coste de la curación de las fracturas de cadera osteoporóticas, supone una cifra de más de 20.000 millones de pesetas al año, con un numero medio de 70 fracturas/día, cifras ambas verdaderamente alarmantes.

Con el doble fin del aumento de la longevidad y calidad de vida, ha surgido la terapia hormonal sustitutiva; teniendo en la actualidad un gran abanico de posibilidades terapéuticas, al encontrarnos con estrógenos y progestágenos naturales a diferentes dosis, formulaciones

y vías de administración, con lo que se puede individualizar cada caso y con ello evitar la mayoría de los efectos secundarios.

Aparecen nuevas sustancias como la tibolona con efecto positivo sobre la masa ósea y el deseo sexual, sin producir proliferación endometrial y por lo tanto sangrado. O nuevos difosfonatos, como el alendronato con más poder que los existentes para el tratamiento de la osteoporosis establecida.

El conocimiento del mecanismo de acción de los estrógenos ha señalado la posibilidad de que existan algunos fármacos más apropiados para algunas patologías de la mujer.

De aquí que cada vez tenga mayor interés definir los grupos poblacionales en los que resulta beneficioso hacer una terapia preventiva de la osteoporosis. Al resultar altamente costosas para la sociedad las técnicas hasta ahora más fiables, tratamos de obtener criterios menos costosos para la selección de una población más reducida, donde si estará indicada la realización de aquellas pruebas más específicas.

1.5.2 OBJETIVOS

Los objetivos marcados para esta Tesis pueden resumirse en los siguientes puntos:

- * Revisión y puesta al día de los parámetros de la osteoporosis.
- * Análisis retrospectivo de pacientes con osteoporosis.
- * Comparación de dos series: enferma y sana.
- * Obtención de factores predictivos de la osteoporosis basados en métodos bioquímicos.
- * Estudio de la radiología simple en la osteoporosis.
- * Análisis de los tratamientos realizados en pacientes con osteoporosis.

1.5.3 HIPÓTESIS DE TRABAJO

* Si el calcio sérico se mantiene en condiciones normales dentro de un intervalo relativamente estrecho, estando el mantenimiento de su homeostasis íntimamente relacionado entre intestino delgado, riñones y esqueleto, y su elevación implica movilización ósea o aumento de absorción intestinal,

* Si los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas, en individuos "sanos", tienen variaciones ligeras a lo largo del día y, sin embargo, presentan grandes variaciones en enfermedades crónicas osteopenizantes,

* Si los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina muestran grandes elevaciones en enfermedades osteoblásticas del hueso; probablemente como reflejo de una actividad aumentada de los osteoblastos, que son ricos en fosfatasa alcalina,

* Si se han demostrado niveles de AST en tejido cardíaco, hepático y músculoesqueléticos y sus elevaciones son indicativas de destrucción protéica aumentada,

¿Entonces su interrelación podría proporcionar una información dinámica en la formación y resorción ósea, a diferencia de la densitometría que es estática?.

¿Además esta interrelación daría un valor estimativo del índice de pérdida de masa ósea que se está llevando a cabo, antes de que esta pérdida ósea sea notable e irreversible?

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 MATERIAL

2.1 MATERIAL

El presente estudio se ha llevado a cabo en dos fases:

- A) Fase documental.
- B) Fase clínica.

Para su realización se utilizó el material que se describe a continuación:

Historias clínicas

- Fase documental
- Fase clínica

Recursos humanos

- Estudio realizado en Hospital Universitario de San Carlos
- Estudio realizado en Ibermutua

Material de laboratorio

- Laboratorio del Dr. Valor del Hospital Universitario de San Carlos
- Laboratorio del Dr. Gómez de Ibermutua

Material complementario

- Bibliográfico
- Diagnostico por la imagen
 - Densitometría
 - Radiología
 - TAC
 - Gammagrafía
 - Resonancia magnética

2.1.1 HISTORIAS CLÍNICAS

En la *fase documental* se utilizaron 210 historias clínicas, provenientes de pacientes ingresados en el Hospital Universitario de San Carlos. Dichas historias presentaban el diagnóstico común de padecer osteoporosis, independientemente del cuadro principal que motivó su ingreso.

En la Tabla I se recogen los datos correspondientes a cada paciente como se expondrá en 3.1.

En la *fase clínica* se utilizaron 104 pacientes sanas del sexo femenino, que se realizaban un reconocimiento anual de rutina en su mutua de accidentes de trabajo, Ibermutua.

En la Tabla II se recogen los datos de esta población cuyo estudio se detallará en 3.2.

2.1.2 RECURSOS HUMANOS

La fase documental fue realizada en el archivo de historias clínicas del Hospital Universitario de San Carlos. Se partió de un listado de 978 pacientes, hombres y mujeres, que padecían entre otras enfermedades la osteoporosis, facilitado por la Central de Datos de dicho Hospital. La fecha de las historias cubrían los años 1985 a 1994, aunque en muchos de ellas, los antecedentes de los ingresos se remontaban a 1970.

La fase clínica se ha realizado por el servicio de medicina preventiva en colaboración estrecha con el laboratorio de análisis clínicos de Ibermutua entre los meses de diciembre de 1995 y enero de 1996.

Del total de la muestra, 54 casos eran hombres, correspondientes todos ellos a la fase documental y 260 mujeres, de las cuales 156 pertenecían a la fase documental y 104 a la fase clínica.

TABLE I

TABLA I-1[illegible]

TABLA I-2

Nº	Exped	E	S	Anecdotes				Enferm. actual				RX			
106	854365	90	2	250	599			280.9	733	280.9			733		
107	865623	88	2	414.9	820	298.9	428	366.9					805.8	715	737.4
108	868803	81	2	250	401.9			435.9	733	366.9			737.4	733	805.8
109	904916	84	1	401.9	436			519.8	733	466			737.4	733	
110	924126	76	2	429.9	401.9	366.9	733	533	733				733	805.8	737.4
111	934104	77	2	519.8	733	784.7		436	401.9	519.8	733		733		
112	969863	86	2	519.8	427.3	401.9		486	394	733			737.4	733	715
113	977108	82	2	250				737.4	733				737.4	733	
114	979499	77	2	496	428	733	820	332	578	428	496	733	427.5	733	805.8
115	97127	76	2	366.9	784	733.1	153.9		435.9	715	733		733		
116	616602	89	2	820	564.1			599	428	440.9	733	427.5	733	737.4	
117	612634	78	2	575	250	357.9	571.5	496	350.9	518.8	486	733	427.5	733	805.8
118	300896	90	2	553.3	360	733	391	577	574.2				737.4	733	
119	818929	68	2	493	215.9	592	529	569.3	387.1	788.3	599	733	493	737.4	733
120	411454	82	2	562.1	733	553.3		599					733	805.8	737.4
121	416993	79	2	424.1	401.9	733		430	414.9	442.8			733	737.4	
122	617179	80	1	715	216	414.9	427.3	564.1	574.2				733	715	805.8
123	979183	69	2	174.9	560	574.2	280	733	734.2	733			805.8		
124	936180	68	2	496	112.8	733	715		386.9	733			733	737.4	805.8
125	857640	94	2	574.2	715	733			414.9	733	715		715	733	
126	173945	75	2	574.2	733	574.2	427.3		574.2				737.4	733	
127	304582	78	2	496	515	416.9	592	715	578	428	427.5		737.4	733	805.8
128	197468	59	2	303.9	272	281.9	854	733	507	733	427.5		715	737.4	805.8
129	228703	79	2	574.2	278	715	733	553.3	451.2	459.1	280.9	332	733	805.8	715
130	229697	63	2	724.2	733	995.2	813.8	825.3	785.1	427.8	733		733		
131	283782	76	2	729	599	562.1	733		733				733	805.8	
132	234865	72	2	496	493	995.2	733	518.8	724.2	733			737.4	733	
133	233631	79	1	496	428	733	512.8		512.8	427.5			733	805.8	
134	251069	71	2	204.1	429.9	427.3			204.1	733			805.8	737.4	733
135	256216	81	2	733	714	277.3	518.8	585	403.9	281.9	285.9	428	733	737.4	805.8
136	256416	99	2	820					486	733			737.4	733	
137	260251	75	2	496	486				494	721.9	733		715	737.4	733
138	272346	96	2	560	550.9	807	820	733	518.8	733			805.8	737.4	733
139	286863	75	2	721.9	733	403.9	496	387.9	715				737.4	733	805.8
140	293871	88	2	414.9	427.3	401.9	428	820	436	574.2	462	733	715	733	
141	294500	66	2	389.1	386.9	715	733	250	356.9	733			733	805.8	
142	301044		1	303.9	403.9	733			733	403.9			733	805.8	
143	298708	76	2	238.6	733	724.2	724.2	311	238.6	733			805.8	733	
144	316649	81	1	496	428	733	403.9		486				733	805.8	
145	307119		1	122.1	820	560	496	715	428	250	244	278	715	805.8	
146	327668	86	2						733	427.5			737.4	733	
147	334977	89	2	733	790.6				415.1	427.3	599	733	733	737.4	
148	345230	75	2	278	496	250	592	519.8	574.2	945.2	733	496	436	427.5	805.8
149	345449		2	401.9	428	542			592	493			733	805.8	737.4
150	351450	78	2	724.2	439.8	401.9	439.8	311	733				733	805.8	
151	369279	76	2	533	401.9	729			530.1				733	715	
152	371561	71	2	403.9	733				724.2	733			715	737.4	805.8
153	373886	75	2	733					807.2	394	246.2		733	805.8	737.4
154	383557	69	2	820	733	280.9			724.3	783.9			733	737.4	715
155	390879	67	1	714	805	414.9	820	733	805	733	414.9		733	737.4	805.8
156	393003	78	2	496	519.8	562.1	311	346	847	496	800.3	733	733	805.8	
157	404551	64	2	43.9	786.3	311	11.9	519.8	386.3	11.5	733		733		
158	412436	75	2	592	813.4	710.3	710.9	733	729	733			733		
159	415679	84	2	281.9	332	721.9	733	820	203	733			733	715	
160	423025	58	2	403.9	533.3	592	733	807	733	275.4			733		
161	438163	83	2	733	250	562.1	553.3		786.3	733			805.8	737.4	733
162	439974	77	2	280.9	553.3	562.1	574.2	573.3	535.6	533	733		733	737.4	805.8
163	538195	92	2	733	724.2	290	364.3	278	436	280	599	733	733	715	
164	544974	58	1	303.9	250	250	436	356.9	729				715	737.4	733
165	548937	80	2	283	808				733	729			733	805.8	
166	550340	84	2	401.9	414.9	496	995.2	733	428	715	402.9	733	733	737.4	805.8
167	553597	84	1	512.8	414.9	486	724.2		519.8				733	805.8	
168	558134	80	2	283					283	724.2			733	805.8	
169	564803	60	2	356.9	357	366.9			573.8	733	427.5		733	737.4	
170	564824	63	1	533	496	733	280		496	414.9			733	805.8	
171	576429	79	1	496	494	533	222.2		496	419.8	786		733	737.4	
172	599575	81	1	496	721.9	715			733				737.4	805.8	733
173	600394	83	2	573.9	496	820	303.9	729.2	285.9	724.2	733		733	805.8	
174	603957	76	1	719.8	486	733			496	602.8	298.9	733	733	715	
175	608279	81	2	401.9	272	812	574.2		451.2	715	733		715	733	805.8
176	610771	80	2	401.9	174.9	574.2	721.9	786.3	428	733			737.4	733	731
177	617028	81	2	250	386.9	733			35	733			733	737.4	805.8
178	619074	78	2	733	518.8	427.3			174.9	733			737.4	733	805.8
179	624898	84	2	729					599	280.9	733		733		
180	635065	78	1	303.9	496	519.8	185	820	496				733	737.4	
181	667060	76	2	806.4	288	574.2	569.3	175.9	997.4	733	558.9		737.4	733	805.8
182	496180	73	1	414.9	410.9				733.9	737.4	733		733	737.4	805.8
183	460839	73	1	714	600	496	715		496				733		
184	575378	79	2	250	427.3	599	733	277.1	436				715	737.4	805.8
185	605938	77	2	486	574.2	366.9	995.2	715	564.1	599	733		715	733	
186	631339	90	2	820					451.2	273.3			715	733	805.8
187	122464	81	2	429.1	444.2	721.9	733	53.9	733				715	737.4	805.8
188	71707	66	1	496	428	573.3	733	518.8	573.3	496	427.5		733	737.4	805.8
189	423838	83	2	414.9	493	278	435.9	288.8	336.1	560.1	38.9	733	805.8	715	733
190	420071	80	2	496	518.8	428	733	53.9	496	427.5			737.4	733	
191	463399	87	1	145.9	496	733	574.2	280.9	486	733	427.5		733	715	805.8
192	769140	62	1	496	493	428	519.8	303.9	496	427.5			737.4	715	733
193	515767	72	1	250	496	728.6	573.9	71.9	560	427.5			733		
194	440611	79	1	550.9	789	733			441.9	122.5	733		805.8	733	
195	445286	73	2	394	585	715	733	737.4	808	733	427.5		733	737.4	805.8
196	448812	78	2						805.4	533	733		733	807	805.8
197	453788	59	1	250	585	459.8	413	401.9	428	733			733		
198	454591	78	2	807	808	414.9			428	733			812	807	737.4
199	474598	78	2	446.5	805.4	515	724.2	401.9	486	515	427.4	733	805.8	733	715
200	466221	88	2	436	401.9	786.5			733	519.8	427.3		733	805.8	715
201	485417	90	2	729					533	733			733	715	
202	493323	82	2	715					202	733	564.1		733	805.8	
203	495201	84	2	11.9	820	808	825	737.4	519.8						

TABLA I-2

Hemo	Leucoc	Hemat	Hto	Plag	Vs	Ca	P	Creat	Ca/Cr	Gluc	Urea	P tot	F alc	F Ac	AST	ALT	LDH	OHPR	LT	Tio	Ca	Difor	ATNE	CT	RH	Vit D	Corr
	9150	3.02	28.90			8.63	2.83	0.80		84		7.1	84								0	0	0	0	0	0	0
					16	9.15	3.31	0.90		164		7.0	69								2	0	2	2	0	0	0
12.8			38.00			9.00	2.90	1.40		83			60								0	0	0	0	0	0	0
						8.56	3.71	0.73		31			183								2	0	0	2	0	0	0
								1.00		82											1	0	0	1	2	0	0
						8.43	3.20	1.00		134											2	0	2	0	0	0	0
								0.90		294											2	0	0	0	0	0	0
18.0	8430		50.00		1	8.57	4.59	0.93		172			84								1	0	0	1	0	0	1
	4100	3.75	36.90		6		2.91	0.74		88		5.7	54								2	0	2	0	0	0	0
8.0			27.80		28	7.77	2.98	1.85				5.3	57								0	0	0	0	0	0	0
	7200	3.10				8.65	2.56	1.12		119			60								0	0	0	0	0	0	0
13.9	12820	4.76				8.50		0.90		97	40		130								2	0	0	0	0	0	0
13.9	10900	4.48	40.80		104	9.15	2.31	1.03		167		7.4	124								2	0	0	0	0	0	3
11.9	5880		34.70		13	9.62	3.14	1.20		88		6.3	53								0	0	0	0	0	0	0
						9.17	3.71	1.23		114		6.7	134								0	0	2	0	0	0	0
					109	8.50	4.03	0.95		89			103								0	0	0	0	0	0	0
					30																2	0	0	0	2	0	0
					23	9.57	2.75	1.16		117			102								2	0	2	2	3	0	0
10.8	7390	3.21	33.80		17	7.46	2.06	0.87				5.0	75								0	0	0	0	0	0	0
						9.01	3.29						902								0	0	0	0	0	0	0
					1	8.18	2.25	0.75		210			91		443	196	2				0	0	0	0	0	0	0
					113	9.00	3.59	1.33		84			68								0	0	0	0	0	0	0
					12	9.00	3.40	1.20		107			69								2	0	1	0	0	0	0
						8.88	4.35						67								0	0	0	0	0	0	0
16.0			44.00			9.78	3.33					7.6	73								3	0	0	3	0	0	0
16.0			47.00									7.2									3	0	0	0	0	0	3
						10.40		1.00													0	0	2	0	0	0	3
11.0	124000							1.05		88		6.6	155								0	0	0	0	0	0	0
								2.29		77			66								0	0	0	0	0	0	3
						8.53	2.41	0.69				5.8									2	0	0	0	0	0	0
						8.50															0	0	0	0	0	0	0
12.6			37.20		30	9.20	3.58	0.79		102		5.6	67								2	0	2	0	0	0	1
								0.90		128		35.0	164								0	0	0	0	0	0	0
11.9		3.76			30			1.00		167		6.8									0	0	0	0	0	0	0
					20	10.00	3.00	1.30													2	0	0	2	0	3	1
					13	9.48	3.43	1.30		85		7.5	61								0	0	2	0	0	0	0
						7.99	2.68	1.02				5.5									0	0	0	0	0	0	1
						7.94	2.65			94			93								0	0	1	0	0	0	0
						9.89	3.41														0	0	0	0	0	0	0
													258								1	0	1	1	0	0	1
			40.00		25	9.00	3.00	1.00		94		6.0	120								0	0	0	0	0	0	0
					65	9.73	2.04	1.14				7.1	95	4.50							3	0	0	3	0	0	0
						8.98	3.29					5.8	72								0	0	0	0	0	0	0
								1.00													1	0	0	0	0	1	1
						9.48	3.39	0.97				7.2	128								2	0	0	0	0	2	0
10.6					16							6.0									2	0	0	2	0	0	0
						8.80	2.30	0.90					78								0	0	0	0	0	0	1
13.0		4.58	39.00			10.00	3.00	1.00				7.6	144								2	0	0	2	0	2	2
						10.29	5.65		0.339			7.5	46	1.50							0	0	0	0	0	0	0
11.7			35.00																		3	3	1	3	0	1	3
					21	9.00	3.00			100		6.5	132	2.90							0	0	0	0	0	0	0
						8.72	1.88	0.80		295		5.7	78								3	2	0	3	0	0	3
13.0						9.30	3.62	1.03		102		7.0	95								2	0	0	2	0	0	0
					36	8.69	3.25	0.84		91		6.0	81								2	0	2	0	0	0	0
					4	8.77	2.88	1.16		181			80								0	0	2	0	0	0	0
13.7		5.06	41.70			9.28	3.45	1.06		103			63		103	211				0	0	0	0	0	0	3	
13.2	27000				60	9.29	3.30	0.74					105								2	0	0	0	0	0	2
7.0					10	9.39	3.29	0.63					49								3	0	0	3	0	0	3
					38	9.69	3.10	0.75	0.730				597	9.60	88	106	310				1	0	0	1	0	0	3
					1	8.84	2.51	1.10		118			924				226	7.50			0	0	2	0	0	0	
													76								0	0	0	0	0	2	
								1.85					6.0								2	0	2	2	2	0	0
11.9	9200		35.50					1.35		96		7.1	100								0	0	2	0	0	0	0
	14800					9.00	3.00	1.00			36	7.0	80								2	0	3	0	0	0	0
12.4			37.00			9.80	2.25	1.10		273	97	6.7									2	0	0	2	0	0	0
						9.57	3.81					7.0	92								1	0	0	1	0	0	0
			40.00		76	9.22	3.20						75								1	0	0	1	0	0	2
	3300				10	10.00	3.00	1.00		105	56	7.0	120								0	0	0	0	1	0	3
11.1	10620	3.88	33.60		45	7.86	3.08	0.78		82			174								0	0	0	0	0	0	0
						8.81	2.41	1.26		75	58	6.7									2	0	2	0	0	0	2
	13000		41.00	450		8.94	2.21	0.70		195		6.5	92								0	0	2	0	0	0	2
					33	9.18	4.02	1.34		99		7.4	68								0	0	0	0	1	0	1
11.5	8240	3.60	35.60	259	41	9.91	3.42	1.20				7.4	101								0	0	0	0	0	0	0
			35.00		16	9.70	3.38	1.06				7.5	49								0	0	0	0	0	0	0
15.7	18950		46.60					1.60				7.0	135								1	0	0	1	0	0	3
					93	9.11	3.11	0.77		71		6.1	174								2	0	2	2	0	2	2
6.0	16470		48.00					0.70				6.0									3	0	0	0	0	0	0
15.7	7710	1.94	17.10		140	11.20	3.25	0.80		114		6.9	118								2	0	0	2	0	0	2
	</																										

TABLA II-1. POBLACIÓN DE REFERENCIA

N°	Expediente	Edad	Hemoglobina	Leucocitos	Hematíes	Hematocrito	Ca	P	Creat.	Glucosa	Fos. alc.	ALT
1	960108-0016	30	14.4	9.730	4.94	43.2	8.3	3.8	1.0	97	147	14
2	960108-0101	44	14.9	10.570	4.84	45.0	8.1	3.4	0.9	103	300	19
3	960108-0105	39	13.1	5.060	4.36	38.9	7.9	3.3	1.0	92	117	12
4	960108-0109	30	12.5	9.580	4.12	38.4	7.9	4.5	1.0	88	165	16
5	960108-0110	40	13.5	7.130	4.47	40.6	7.8	3.4	1.0	90	130	18
6	960108-0316	23	13.7	7.250	4.78	40.0	8.0	4.1	0.8	111	171	14
7	960108-0318	30	10.9	7.970	3.51	30.8	7.8	4.0	0.8	93	146	16
8	960108-0758	32	12.6	5.200	4.39	36.7	7.4	4.0	0.9	70	90	14
9	960108-0761	35	12.3	6.150	4.50	37.3	8.0	3.2	0.6	85	427	18
10	960111-0005	29	13.6	7.280	4.64	42.7	9.7	4.5	1.0	75	131	16
11	960111-0015	43	12.6	7.700	4.66	40.0	10.1	3.6	0.9	98	167	23
12	960111-0106	26	14.3	5.350	5.09	43.7	10.2	4.1	1.3	87	128	27
13	960111-0110	39	13.7	5.970	4.79	43.9	10.3	3.5	1.1	100	135	15
14	960111-0111	22	13.3	7.160	4.46	40.4	10.5	3.6	0.8	98	99	17
15	960111-0114	42	13.7	6.390	4.93	43.1	9.9	3.9	1.0	83	195	15
16	960111-0301	36	13.9	6.690	4.72	44.0	9.9	3.4	1.0	63	197	22
17	960111-0302	34	12.9	8.480	4.31	41.6	9.8	3.9	0.9	86	179	20
18	960111-0305	40	13.6	7.530	4.50	42.1	10.6	3.5	0.9	81	121	16
19	960111-0306	39	13.6	6.610	4.59	40.4	10.3	3.6	0.9	72	187	21
20	960111-0307	42	13.8	5.990	4.45	41.4	10.2	3.6	0.8	69	146	20
21	960111-0308	39	14.5	7.560	4.89	43.7	9.9	3.0	0.9	79	127	14
22	960111-0309	43	8.2	8.670	4.28	28.6	10.1	3.6	1.0	102	259	20
23	960111-0762	39	13.1	9.200	4.43	41.3	9.5	3.9	1.0	81	131	19
24	960112-0001	41	12.3	5.280	4.53	40.3	8.9	4.4	1.1	77	138	17
25	960112-0002	25	13.5	6.890	4.67	43.4	9.4	4.9	1.1	70	127	21
26	960112-0003	21	13.6	8.730	4.79	42.9	9.4	3.9	1.0	79	216	27
27	960112-0007	23	13.5	7.370	4.55	43.0	9.5	4.4	0.9	77	169	18
28	960112-0015	29	13.8	10.900	4.77	45.0	9.4	5.0	1.1	69	144	11
29	960112-0106	25	13.9	6.550	4.20	43.9	9.5	3.7	1.0	78	114	15
30	960112-0107	35	13.2	6.910	4.43	41.7	9.1	3.4	0.8	108	136	11
31	960112-0302	45	14.3	5.150	4.74	44.4	9.4	3.6	1.0	79	183	20
32	960112-0303	26	15.5	8.610	5.00	48.0	9.7	3.2	1.0	78	172	15
33	960112-0304	28	14.0	8.780	4.63	42.7	9.2	4.0	0.9	86	169	11
34	960112-0309	33	14.2	15.660	4.62	44.4	9.4	4.9	1.1	93	234	20
35	960112-0314	30	14.7	7.810	5.03	44.7	9.9	4.0	0.9	69	194	36
36	960112-0318	33	13.3	5.500	5.07	42.4	10.1	3.9	0.9	79	156	17
37	960112-0319	28	13.3	5.200	5.05	41.2	9.9	4.1	1.1	84	141	14
38	960112-0320	44	14.0	6.490	4.84	42.8	9.3	3.6	1.1	88	180	15
39	960112-0328	38	14.3	4.090	4.79	44.1	9.5	4.0	0.9	83	180	20
40	960112-0329	44	10.8	8.700	4.06	34.5	9.0	3.6	1.1	90	140	16
41	960112-0752	24	14.1	7.510	4.74	44.0	9.1	4.0	0.9	80	170	22
42	960112-0753	33	14.0	6.980	4.69	42.8	9.0	3.6	1.1	75	168	23
43	960115-0003	25	14.2	8.220	4.64	44.7	9.4	4.0	1.1	78	254	11
44	960115-0004	25	13.8	10.370	4.63	44.5	9.2	4.6	1.0	75	145	17
45	960115-0102	44	12.1	8.380	4.50	39.2	9.5	4.1	0.8	82	139	18
46	960115-0106	23	14.0	7.780	4.79	43.2	9.9	4.0	0.9	89	165	12
47	960115-0112	41	13.6	7.110	4.54	43.7	9.4	4.4	0.9	94	140	12
48	960115-0115	41	11.9	7.770	4.44	39.8	8.8	3.5	0.8	87	217	15
49	960115-0118	24	14.2	5.860	5.26	47.1	9.2	3.4	0.8	82	187	15

TABLA II-2. POBLACIÓN DE REFERENCIA

Nº	Expediente	Edad	Hemoglobina	Leucocitos	Hematítes	Hematocrito	Ca	P	Creat.	Glucosa	Fos. alc.	AST
50	960115-0762	30	14.2	12.030	4.72	48.5	9.9	5.1	0.8	70	236	19
51	960115-0763	29	13.3	6.020	4.60	44.1	9.2	4.4	0.8	74	95	13
52	960115-0768	37	13.3	6.500	4.84	45.9	8.9	3.3	0.9	79	305	23
53	960116-0102	27	12.8	6.910	4.16	39.7	9.6	4.2	0.7	81	179	17
54	960116-0103	38	13.0	6.800	4.36	39.9	8.8	3.5	0.9	84	138	15
55	960116-0105	33	12.5	3.960	4.00	38.9	8.6	3.2	0.7	87	112	16
56	960116-0110	41	13.2	8.190	4.55	42.1	9.0	3.2	0.6	94	143	16
57	960116-0111	35	12.0	7.480	4.61	38.1	9.2	3.2	0.8	90	126	10
58	960116-0312	27	15.4	7.660	5.06	48.7	9.3	4.2	0.8	87	132	17
59	960116-0767	39	12.8	8.150	4.60	42.1	8.7	3.8	0.8	72	183	15
60	960117-0002	35	14.3	5.590	4.59	42.3	9.2	4.3	0.9	92	149	16
61	960117-0101	34	15.1	7.230	5.17	44.9	9.1	3.1	0.8	112	200	17
62	960117-0102	40	12.7	4.760	4.36	38.2	9.1	3.9	0.9	92	126	24
63	960117-0103	35	13.8	9.100	4.39	40.8	9.3	4.9	1.0	83	60	13
64	960117-0757	30	15.4	8.800	5.22	47.6	8.6	3.9	0.9	68	184	17
65	960118-0004	21	13.3	5.240	4.40	39.6	10.2	4.7	0.9	82	166	13
66	960118-0005	32	13.1	5.710	4.38	40.6	10.1	3.4	0.9	75	195	31
67	960118-0006	32	13.7	7.540	4.70	41.5	9.9	3.3	1.1	76	134	33
68	960118-0007	32	13.2	5.080	4.32	40.4	9.8	3.4	0.8	80	149	20
69	960118-0013	40	13.1	5.940	4.38	41.2	9.7	4.3	0.8	78	179	23
70	960118-0015	38	12.6	6.500	4.43	40.2	9.9	4.3	0.9	79	154	15
71	960118-0016	37	15.3	8.020	5.31	47.5	9.6	3.8	0.7	74	123	17
72	960118-0019	39	13.8	6.210	4.58	42.4	9.5	3.7	1.1	82	130	14
73	960118-0020	29	14.0	5.580	4.55	42.3	9.9	3.5	0.9	75	143	19
74	960118-0021	39	14.8	12.690	4.74	46.2	10.4	4.2	1.0	83	217	18
75	960118-0103	35	7.9	7.110	4.68	30.3	9.6	3.3	0.7	96	273	17
76	960118-0106	37	13.8	5.180	4.54	43.7	10.2	4.4	1.1	106	152	15
77	960118-0108	42	14.4	4.270	4.79	43.2	9.7	3.5	1.0	91	124	19
78	960118-0301	37	13.6	7.550	4.81	41.2	10.3	3.0	0.7	87	138	16
79	960118-0305	27	13.5	6.790	4.72	43.8	10.0	4.2	0.8	86	189	14
80	960118-0307	35	13.5	6.590	4.26	43.1	9.6	4.0	0.9	83	164	18
81	960118-0311	30	14.4	5.020	4.71	43.7	10.1	3.7	0.9	69	131	16
82	960118-0314	28	13.2	9.670	4.24	42.6	9.7	4.4	0.9	81	138	17
83	960118-0316	39	10.9	3.440	3.98	35.1	8.7	4.2	1.1	74	174	15
84	960118-0318	27	13.9	10.430	4.38	44.7	10.0	3.8	0.8	77	287	27
85	960118-0751	39	14.7	7.410	4.87	45.6	10.1	4.0	0.9	76	192	30
86	960118-0756	27	12.6	5.950	4.49	40.8	9.3	4.7	0.8	79	126	12
87	960119-0001	34	13.8	7.080	4.82	42.6	10.8	4.1	0.9	95	161	23
88	960119-0006	25	14.3	7.160	4.66	41.4	9.5	3.6	0.8	79	262	24
89	960119-0009	41	14.0	6.740	4.56	41.1	10.9	3.4	0.8	87	127	23
90	960119-0012	45	14.4	9.890	4.94	42.1	9.5	3.6	0.9	118	219	16
91	960119-0014	39	15.1	6.680	4.75	42.8	10.2	3.4	0.9	86	179	17
92	960119-0018	44	12.2	6.570	4.11	36.3	9.7	5.4	1.0	89	167	23
93	960119-0103	26	14.0	3.880	4.63	40.4	10.5	4.1	1.0	81	163	21
94	960119-0104	41	13.0	6.290	4.29	39.0	9.4	3.6	0.9	91	163	18
95	960119-0105	37	13.4	6.070	4.31	38.8	9.3	3.4	0.9	82	110	24
96	960119-0107	27	13.2	6.530	4.16	38.0	9.5	3.5	0.8	82	122	17
97	960119-0108	35	13.2	7.100	4.68	40.5	9.3	3.0	0.8	90	238	22
98	960119-0113	25	14.2	5.920	5.03	41.3	9.5	4.3	0.9	88	136	22

TABLA II-3. POBLACIÓN DE REFERENCIA

N°	Expediente	Edad	Hemoglobina	Leucocitos	Hematíes	Hematocrito	Ca	P	Creat.	Glucosa	Fos. alc.	ALT
99	960119-0114	26	12.3	3.970	4.25	36.6	9.3	4.0	0.8	86	171	23
100	960119-0304	41	14.3	8.930	4.46	41.7	9.7	3.9	0.9	69	146	16
101	960119-0756	24	13.5	4.340	4.94	39.7	10.9	3.8	0.7	75	184	21
102	960119-0757	41	12.2	4.960	4.13	36.5	8.9	3.9	0.9	73	115	15
103	960119-0764	35	12.1	10.760	4.66	36.6	9.9	3.5	0.9	81	155	20
104	960119-0765	38	13.5	7.870	4.49	38.7	9.6	3.7	0.9	81	194	19

Estadística

	Hemoglobina	Leucocitos	Hematíes	Hematocrito	Ca	P	Creat.	Glucosa	Fos. alc.	ALT
Max.	15.5	15.660	5.31	48.7	10.9	5.4	1.3	118	427	36
Mín.	7.9	3.440	3.51	28.6	7.4	3.0	0.6	63	60	10
Media	13.43	7.165.2	4.596	41.555	9.47	3.86	0.91	83.9	166.6	18.1
Des. normal	1.19	1.954.3	0.300	3.474	0.69	0.49	0.12	10.2	51.2	4.7

La *población* correspondiente a la *fase documental* está compuesta por dos *muestras*: 54 hombres y 156 mujeres, lo que supone un 25.7 y 74.3 % respectivamente del total de la población; de éstos no se conoce la edad de 2 hombres y 6 mujeres, descontados los cuales se obtienen los siguientes datos estadísticos para las edades de estas dos muestras:

	<u>Hombres</u>	<u>Mujeres</u>
Número	52	150
Edad mínima	45	56
Edad máxima	90	99
Edad media	72.2	78.5
Desviación típica	9.6	8.2

La frecuencia de la población por edades es la siguiente:

<u>Edades</u>	<u>Hombres</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Total</u>
41 a 45 años	0	1	1
46 a 50 años	0	0	0
51 a 55 años	2	0	2
56 a 60 años	2	5	7
61 a 65 años	7	8	15
66 a 70 años	12	11	23
71 a 75 años	7	20	27
76 a 80 años	8	47	55
81 a 85 años	10	29	39
86 a 90 años	2	23	25
91 a 95 años	0	6	6
96 a 100 años	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
Total de la población	50	152	202

En la figura 10 se muestra el *polígono de frecuencias* de esta distribución de edades y en la figura 11 la *curva de distribución normal* ¹.

¹ En el epígrafe 2.2.5 se presenta un pequeño resumen de los conceptos estadísticos que se utilizan en esta Tesis. Concretamente este tipo de representación gráfica pueden verse en 2.2.5.2

La población de la *fase clínica* está compuesta, como queda dicho, por 104 mujeres cuya distribución de edades era la siguiente:

Edad mínima	21 años
Edad máxima	45 años
Edad media	33.8 años
Desviación típica	6.6

La frecuencia de la población por edades es la siguiente:

<u>Edades</u>	<u>Mujeres</u>
21 a 25 años	15
26 a 30 años	24
31 a 35 años	20
36 a 40 años	25
41 a 55 años	<u>20</u>
Total de la población	104

En la figura 12 se da el *histograma* de edades de esta población.

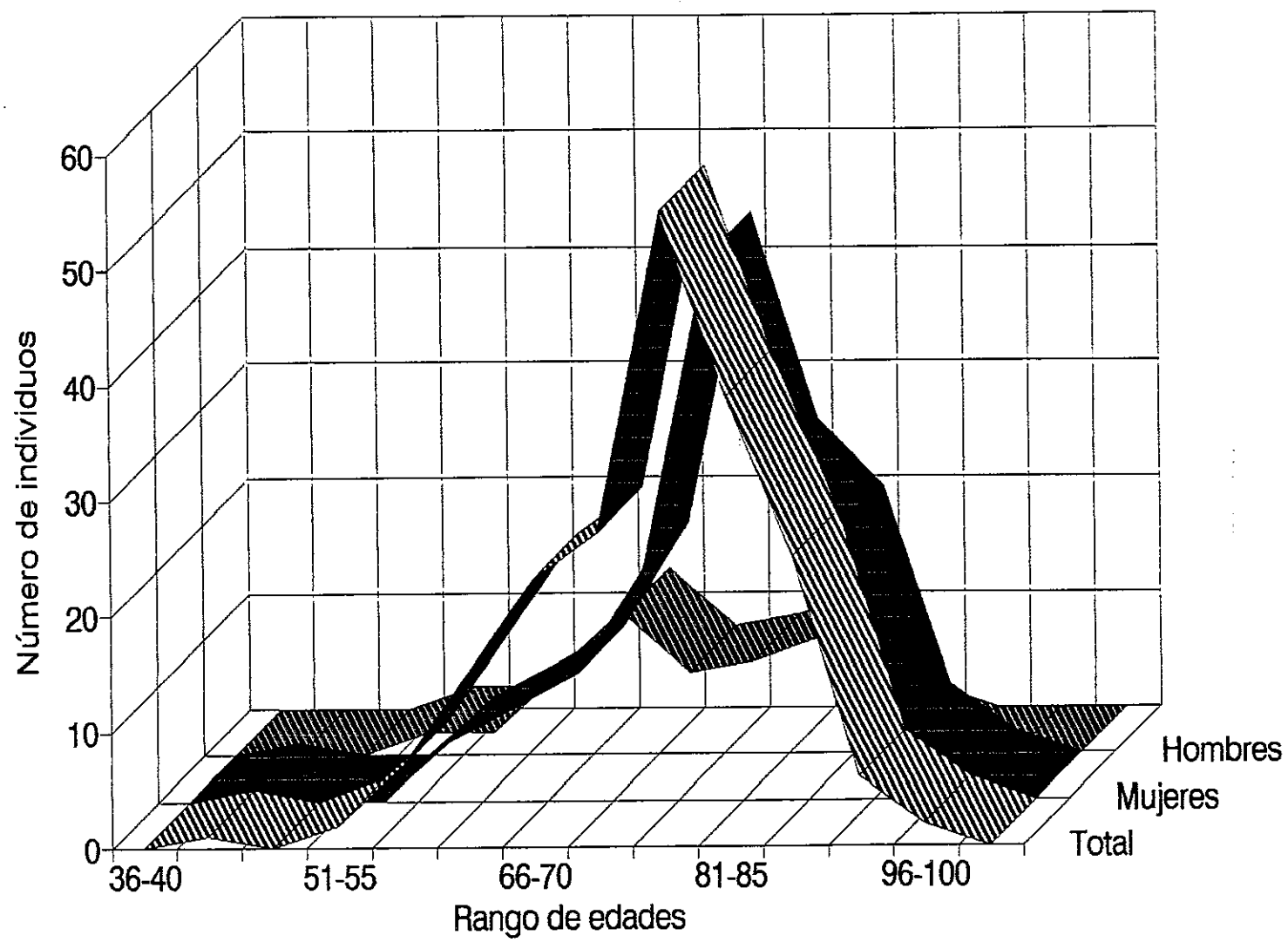


Figura 10. Polígono de frecuencias de la población de la fase documental.

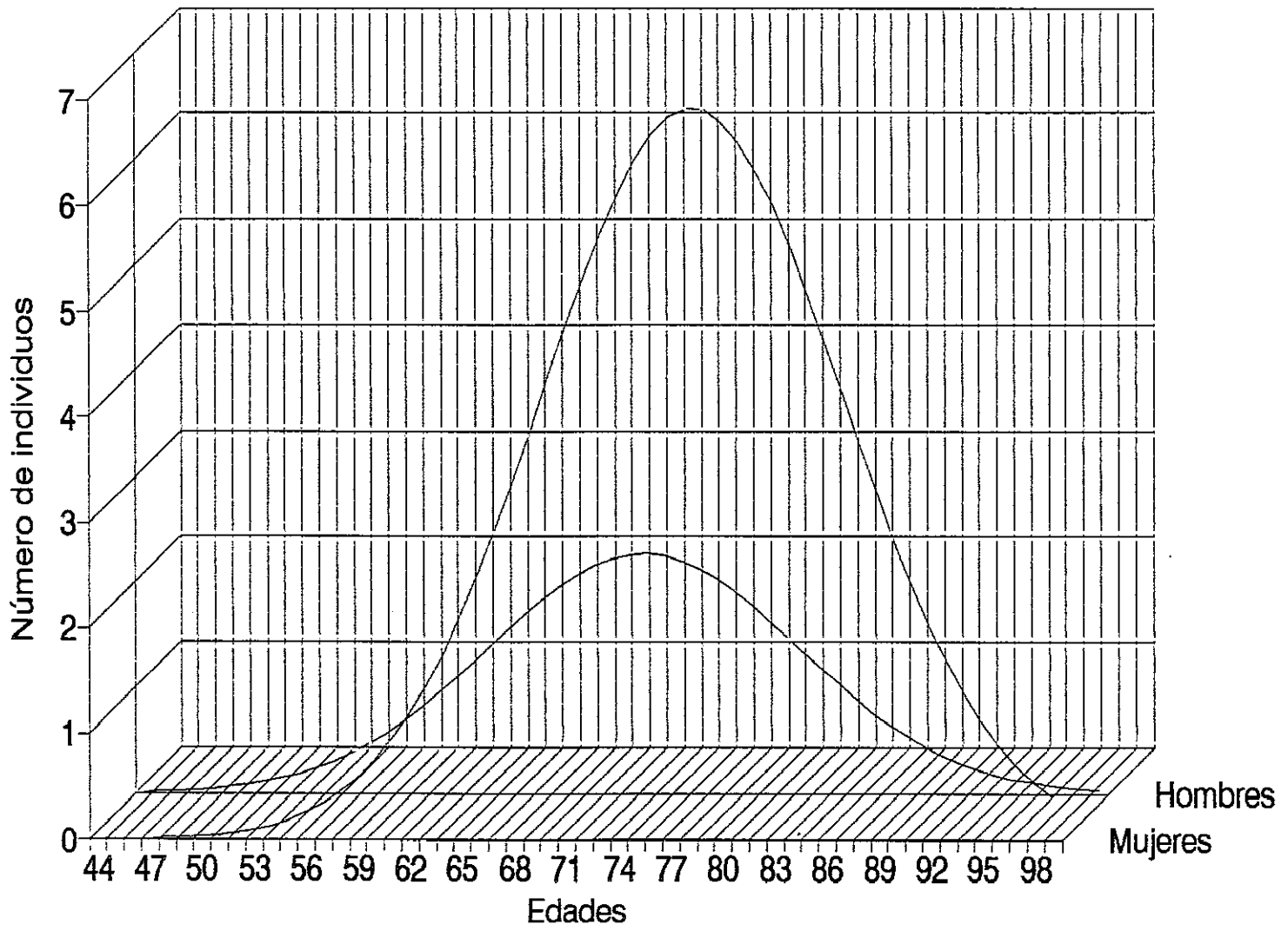


Figura 11. Curva de distribución normal de las dos muestras de la población de la fase documental.

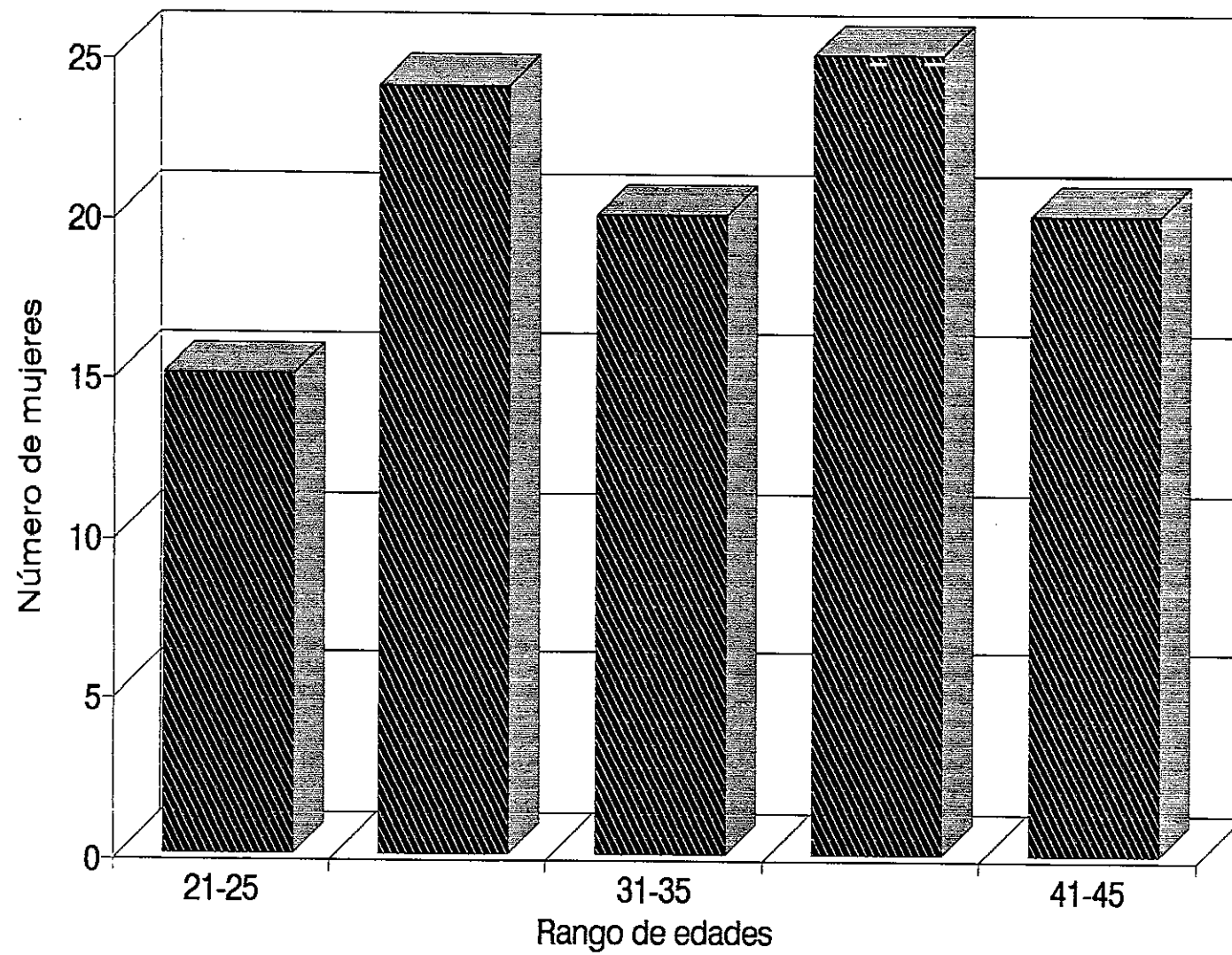


Figura 12. Histograma de edades de la población de fase clínica.

2.1.3 MATERIAL DE LABORATORIO

Para la obtención de los resultados bioquímicos y sistemáticos de orina y sangre de las dos poblaciones estudiadas se ha recurrido a los laboratorios de análisis clínicos del Hospital Universitario de San Carlos y al de Ibermutua.

2.1.4 MATERIAL COMPLEMENTARIO

La osteoporosis a pesar de ser un concepto de reciente aparición, ha sido ampliamente estudiado debido a su importante trascendencia socioeconómica y es por ello que se ha podido disponer de abundante *material bibliográfico* para su estudio.

Por otra parte al ser un proceso en el que el diagnóstico fundamental es por la imagen. Se han recogido también todas las pruebas de **diagnóstico por la imagen** que se aportaban en las historias clínicas estudiadas, cuyo representante fundamental es la radiografía, por su abundancia y economía; la densitometría; el TAC; la gammagrafía ósea con Tc^{99} y la resonancia nuclear magnética.

2.2 METODOLOGÍA.

2.2 METODOLOGÍA.

La metodología que se ha seguido en el estudio consta de los siguientes apartados:

2.2.1 FASE DOCUMENTAL.

2.2.1.1 Selección de pacientes.

Se han seleccionado 978 historias clínicas de pacientes que han sido ingresados en el hospital universitario de San Carlos, independientemente del proceso que motivó dicho ingreso, pero con el requisito común de padecer osteoporosis entre sus antecedentes o patología actual.

De estos 978 pacientes se han elegido aleatoriamente 226 historias, quedando excluidas catorce de ellas por insuficiencia de datos y dos por tratarse de procesos congénitos que causaron malformaciones y muerte precoz en la infancia y que por lo tanto se apartaban del objetivo de este estudio.

De los 210 pacientes que han quedado incluidos, solamente cinco pacientes se han tratado por la Unidad de Reumatología de ese Hospital y quince en la Unidad de Osteopatías, aunque algunos casos también fueron tratados en planta de su proceso osteoporótico.

2.2.1.2 Diagnóstico por la imagen.

En todos los casos se ha buscado la confirmación radiológica de su osteoporosis, aunque no la cuantificación de la pérdida ósea, tanto si ésta figuraba entre los antecedentes previos a su ingreso, como si ésta se diagnosticó en alguno de sus ingresos en el hospital, lo cual no ha sido posible en 4 casos por carecer de material radiológico.

En algunos casos ha sido posible la interpretación de las densitometrías que aportaban las historias, técnica diagnóstica de gran fiabilidad, aunque este grupo era muy reducido ya

que son escasos los casos estudiados en la Unidad de Osteopatías.

También ha sido posible la aportación de métodos complementarios como la TAC Helicoidal Tridimensional de columna vertebral que mostraba aplastamiento vertebral, así como la gammagrafía que aportaban imágenes de hipercaptación por hipervascularización en los procesos combinados de destrucción y regeneración ósea en los aplastamientos vertebrales. Del total de los pacientes se han realizado once densitometrías óseas, tres resonancias magnéticas de columna lumbar, una tomografía computadorizada de la misma zona, dos tomografías convencionales y cinco gammagrafías óseas con Tc^{99} de columna vertebral.

2.2.2 FASE CLÍNICA.

2.2.2.1 Selección de historias clínicas.

Se han seleccionado 104 mujeres de la población trabajadora sana de Ibermutua, MAT y EP de la SS, cuyos requisitos fundamentales eran que estuvieran en edad fértil, que no padecieran enfermedades osteopenizantes ni que siguieran tratamientos médicos que pudieran afectar a los parámetros bioquímicos y para ello se acotó la edad entre los 21 y 45 años.

2.2.2.2 Consentimiento de Ibermutua.

Se ha conseguido el consentimiento por parte de la dirección médica de Ibermutua (Dr. Baón). La realización del estudio analítico de los reconocimientos se llevó a cabo por el director del laboratorio (Dr. Gómez). Él ha seleccionado personalmente cada una de las pacientes, según unos criterios de inclusión y exclusión que más adelante señalaremos. Los reconocimientos se efectuaron por las unidades móviles, centro médico de la calle Aravaca, calle Ramírez de Arellano y Ayuntamiento de Torrejón de Ardoz.

2.2.2.3 Criterios de inclusión y exclusión.

Se han seleccionado historias de reconocimientos médicos laborales de 104 trabajadoras elegidas aleatoriamente en distintos centros de trabajo entre la población laboral de Ibermutua.

Se han excluido todas aquellas personas que presentaban patología actual o residual que pudiera afectar a los valores analíticos. En cambio, se han incluido a todas aquellas trabajadoras en edad fértil entre los 21 y 45 años, que no sigan tratamientos médicos osteopenizantes y que no presenten desarreglos hormonales.

2.2.2.3 Parámetros analizados.

Los datos analíticos estudiados son los básicos de un reconocimiento médico periódico de rutina coincidentes con los de la ficha de recogida de datos de la población enferma, excepto el cociente Ca/Cr, Hidroxiprolina y Fosfatasa ácida, analizados en el procesador.

Respecto a los datos anamnésicos, se han incluido todos los antecedentes médicos y patologías actuales que no se encuentren entre los criterios de exclusión del estudio, así como hábitos tabáquicos o alcohólicos y la edad.

2.2.3 FICHA DE REVISIÓN.

Los parámetros aportados por el material documental, así como clínico, son los que aparecen en la ficha de recogida de datos que se presenta en la figura 13. En esta ficha se recogen los siguientes datos:

- * Numero de orden asignado a cada paciente en una columna.
- * Numero de expediente clínico, en una columna.
- * Edad, en una columna.
- * Sexo, en una columna.
- * Antecedentes o enfermedades que presentaban previas a su ingreso, recogidas en siete

FICHA DE REVISION

Número de orden _____

Número de expediente _____

Edad _____ años

Sexo ☐ H ☐ M

Antecedentes

--	--	--	--	--	--	--

Actual

--	--	--	--	--

Radiología

--	--	--	--

Laboratorio

Hemogl.	Leucoc.	Hemat.	Hto	Plaq	V.S.	Ca	P

Creat.	Ca/Cr	Gluc	Urea	P. tot.	F. alc	F. ác.	AST

ALT	LDH	OHP

Tratamiento

Ca	Difosf.	AINE	CT	RH	Vit. D	Cortic.

Fuma ☐ S ☐ N

Bebe ☐ S ☐ N

Fecha.....

Figura 13. Ficha de revisión

columnas.

- * Actual o enfermedades diagnosticadas en el ingreso actual, representadas en cinco columnas.
- * Radiologías, que son las imágenes radiológicas óseas que tengan significación para este estudio, se recogen en cuatro columnas.
- * Valores analíticos en sangre y orina, reflejados en diecinueve columnas.
- * Tratamientos médicos que tengan relación con la osteoporosis, tanto en aquellos que la desencadenen como los corticoides, como en los que pretendan aliviarla, recogidos en siete columnas.

Se han clasificado los datos de cada historia clínica sobre la morbilidad y mortalidad según la Clasificación Internacional de Enfermedades, revisión 10, Modificación Clínica (CIE-10 MC) de la Organización Mundial de la Salud.

Estos valores se han analizado con fines estadísticos para determinar cuales son las enfermedades más frecuentes en cada uno de los apartados referidos.

2.2.4 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Para el proceso de datos se ha empleado el programa Excel del Centro de proceso de datos de la Universidad Complutense de Madrid, en el área de apoyo a la investigación, y el programa QUATRO PRO.

Se han llevado a cabo estadísticas, tanto descriptivas como comparativas, mediante una serie de programas, de las cuales se hace una breve descripción a continuación:

2.2.5 CONCEPTOS ESTADÍSTICOS

La *Estadística* está ligada con los métodos científicos en la toma, organización, recopilación, presentación y *análisis de datos* entre otros fines para la *deducción de conclusiones*. En un sentido más estricto, el término se utiliza para denotar los mismos datos o números que se derivan de ellos (valor máximo, medio, etc.).

2.2.5.1 Definiciones

A continuación se definen los conceptos que se van a utilizar en el trabajo:

Población. Grupo de individuos u objetos estudiados.

Muestra. Parte de la *población*.

Rango. Diferencia entre el valor mayor y menor de los datos numéricos.

Clases. Agrupación de un conjunto de datos.

Frecuencia. Número de individuos que pertenecen a una clase.

Intervalo de clase. Símbolo indicado como $a - b$ donde a es el límite superior de la clase y b el límite inferior.

Tamaño de clase. Diferencia entre el valor superior e inferior de una clase.

Notaciones. El número de observaciones se designa por N ; los valores de cada una de las N observaciones se designa por X_i , siendo i un número comprendido entre 1 y N . Cuando en una observación hay más de un valor se asignan varias letras con el correspondiente subíndice (X_i, Y_i, Z_i, \dots).

Sumatorio. Para designar la suma de los N valores de una variable X_i se utiliza la notación

$$\sum_{i=1}^N X_i = X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_N$$

Media. Es un valor definido como

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^N X_i}{N}$$

El símbolo \bar{X} se utiliza para indicar la media de una *muestra* de una *población* cuya media se designa por σ .

Para simplificar la escritura, en lo que sigue utilizaremos sólo el *sumatorio* - prescindiendo de indicar los límites - y del subíndice de X . La fórmula anterior la escribiremos:

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{N}$$

Media ponderada. Es la media que resulta de aplicar a cada valor de X un *peso* w para resaltar el valor de la medida.

$$\bar{X} = \frac{\sum wX}{\sum w}$$

Mediana. Es la media de los valores medios de varias series de observaciones.

Moda. Es el valor que más se repite en una serie de observaciones.

Observación empírica. Aproximadamente se cumple que:

$$\text{media} - \text{moda} = 3(\text{media} - \text{mediana})$$

o sea

$$\text{moda} = 3*\text{mediana} - 2*\text{media}$$

Desviación media. Es la media de la diferencia entre los valores de X y su valor medio \bar{X} :

$$D.M. = \frac{\sum(X - \bar{X})}{N}$$

Desviación típica. En una muestra grande de observaciones viene definida por

$$\sigma_N = \sqrt{\frac{\sum(X - \bar{X})^2}{N}}$$

Cuando el número de observaciones es inferior a 30 es más representativo usar el parámetro σ_{N-1} :

$$\sigma_{N-1} = \sqrt{\frac{\sum(X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

Cuando hay que distinguir entre la desviación típica de una *muestra* sacada de una *población* se utiliza el símbolo s en lugar de σ .

Observación. En una población *normal* se cumple que:

El 68.27 % de los valores se encuentran entre $\bar{X} - \sigma$ y $\bar{X} + \sigma$

El 95.45 % de los valores se encuentran entre $\bar{X} - 2\sigma$ y $\bar{X} + 2\sigma$

El 99.73 % de los valores se encuentran entre $\bar{X} - 3\sigma$ y $\bar{X} + 3\sigma$

Aproximadamente se cumple la fórmula empírica

$$D.M. = \frac{4}{5} \sigma$$

2.2.5.2 Representación gráfica

Histograma de frecuencias. Es la representación gráfica de la distribución de frecuencias mediante rectángulos cuya base es el *tamaño* de la *clase* y la altura la correspondiente frecuencia.

Polígono de frecuencias. Es la representación gráfica de la distribución de frecuencias que resulta de unir los puntos medios de los techos de los rectángulos del histograma de frecuencias.

Ojiva. Es un gráfico en el que se representan las frecuencias acumuladas.

Curvas de distribución. La suavización de un polígono de distribución de frecuencias puede conseguirse haciéndolo coincidir con ciertas curvas de distribución deducidas a partir de determinadas hipótesis basadas en el cálculo de probabilidades. Estas son la *distribución binomial* de Bernouilli, la *distribución normal* de Gauss y la *distribución discreta* de Poisson. La más empleada es la de Gauss denominada también, por su forma, *curva de campana*.

Distribución normal de Gauss. Viene dada por la fórmula:

$$Y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(X-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

Donde μ es la media y σ la desviación típica.

Curvas de ajuste. A menudo se encuentra en la práctica que existe una relación entre dos (o más) variables, la cual interesa expresarla mediante una ecuación matemática.

Se han propuesto diferentes ecuaciones de regresión. La más sencilla es la *regresión lineal*:

$$Y = a_0 + a_1X$$

seguida de la *regresión parabólica*, o más general de grado n :

$$Y = a_0 + a_1X + a_2X^2 + \dots + a_nX^n$$

El método de ajuste empleado es el denominado de los *mínimos cuadrado* basado en la propiedad de que *de todas las curvas de aproximación a una serie de datos puntuales, la mejor es aquella en la que se cumple que la suma de los cuadrados de las desviaciones es mínima*.

En el caso de la regresión lineal los valores de a_0 y a_1 se calculan mediante las fórmulas:

$$a_0 = \frac{\Sigma Y \cdot \Sigma X^2 - \Sigma X \cdot \Sigma XY}{N \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

$$a_1 = \frac{N \Sigma XY - \Sigma X \cdot \Sigma Y}{N \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

Si Y_{est} representa el valor estimado de Y_i para un valor dado de X_i , el *error típico* de este valor estimado viene dado por

$$\tau = \sqrt{\frac{\Sigma(Y - Y_{est})^2}{N - 2}}$$

La relación entre la suma de los cuadrados de la diferencia entre los valores de Y_{est} y la media \bar{Y} de Y a la suma de los cuadrados de la diferencia entre los valores de Y y su media \bar{Y} recibe el nombre de *coeficiente de determinación*. Puesto que la razón es siempre no negativa, se denota por r^2 :

$$r^2 = \frac{\Sigma(Y_{est} - \bar{Y})^2}{\Sigma(Y - \bar{Y})^2}$$

La cantidad r se llama *coeficiente de regresión* y está dado por:

$$r = \pm \sqrt{\frac{\Sigma(Y_{est} - \bar{Y})^2}{\Sigma(Y - \bar{Y})^2}}$$

Su valor varía entre -1 y +1. Los signos \pm se utilizan para la regresión lineal positiva y la regresión lineal negativa.

2.2.6 EJEMPLO

Entre los diferentes datos que se analizan en esta Memoria se encuentra el de la edad de la población. Los datos estadísticos de esta población son los siguientes:

Número de individuos	202
Edad máxima	99
Edad mínima	45
Edad media	76.891
Desviación típica	9.098

En la figura 14 se ha dibujado el *histograma de frecuencia* para un *intervalo de clase* de 1 año y en la figura 15 su curva de distribución normal.

Teniendo en cuenta el valor de \bar{x} y de σ el 68 % de la población debe tener una edad comprendida entre 68 y 86 años (entre estas edades se encuentra el 72 % en lugar del 68 %) y el 95 % entre 59 y 95 años (cifra que se confirma).

Como ejemplo de regresión lineal, se presenta en la figura 16 la regresión entre hematocrito (Y) y hemoglobina (X), sacada de valores que se utilizarán en esta Memoria.

Como puede verse, los puntos correspondientes indican que puede haber una regresión lineal. Ajustando los valores por el método de *mínimos cuadrados* se obtiene una recta cuya ecuación es:

$$Y = 2.161 + 2.851X$$

El *error típico* de esta regresión es:

$$\tau = 2.18$$

El *coeficiente de determinación* vale

$$r^2 = 0.928$$

Por tanto, *coeficiente de regresión* vale:

$$r = \pm 0.963$$

Se puede buscar si existe una *regresión lineal múltiple* del hematocrito (X) con la hemoglobina (X_1) y los glóbulos rojos (X_2), en millones. En efecto, se encuentra:

$$Y = 0.428 + 2.630X_1 + 1.208X_2$$

El *error típico* de esta regresión es:

$$\tau = 1.83$$

El *coeficiente de determinación* vale

$$r^2 = 0.9548$$

De donde:

$$r = \pm 0.977$$

En la figura 17 se representa en un diagrama tridimensional esta regresión

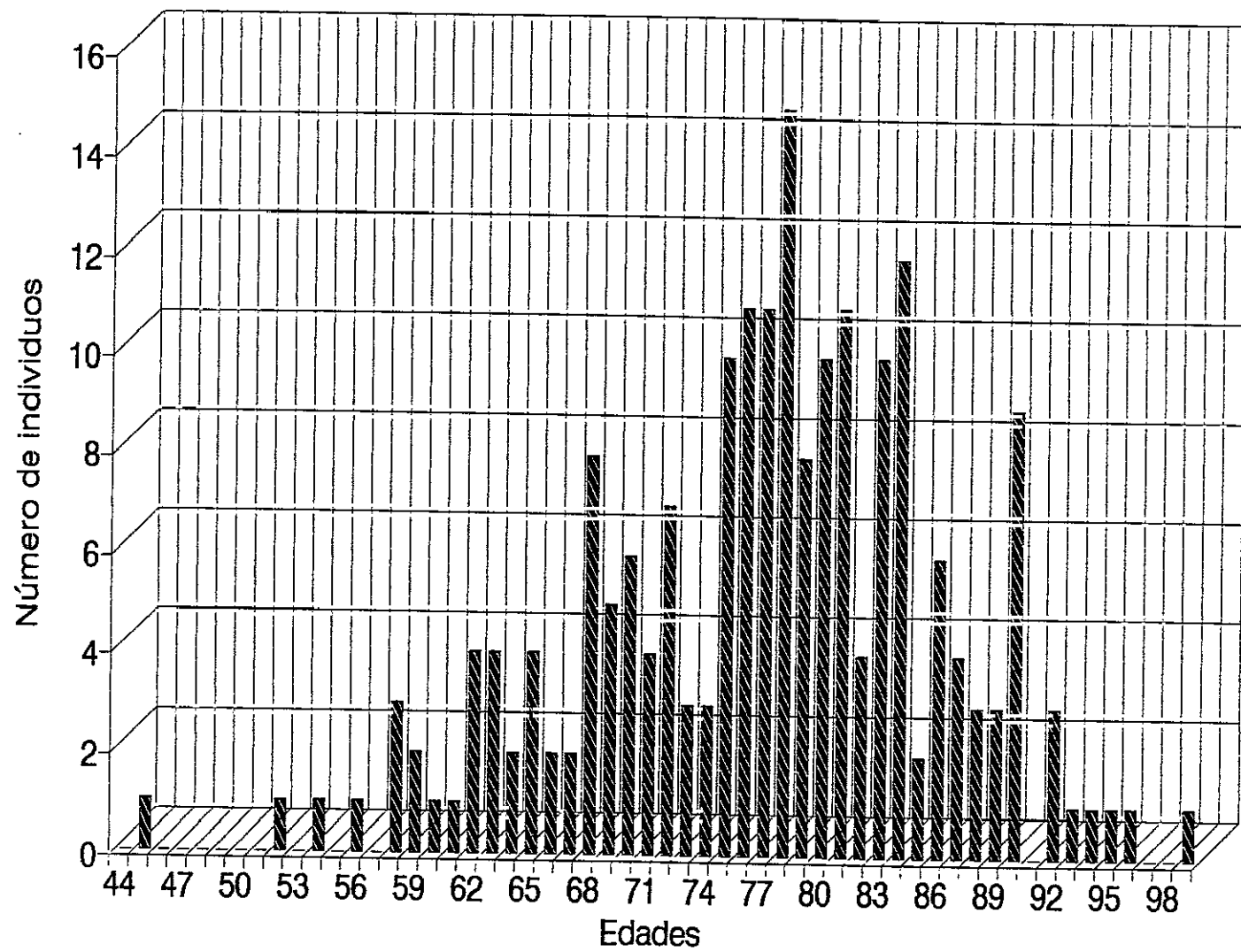


Figura 14. Histograma de frecuencias
(Para el ejemplo se ha escogido el total de la población estudiada)

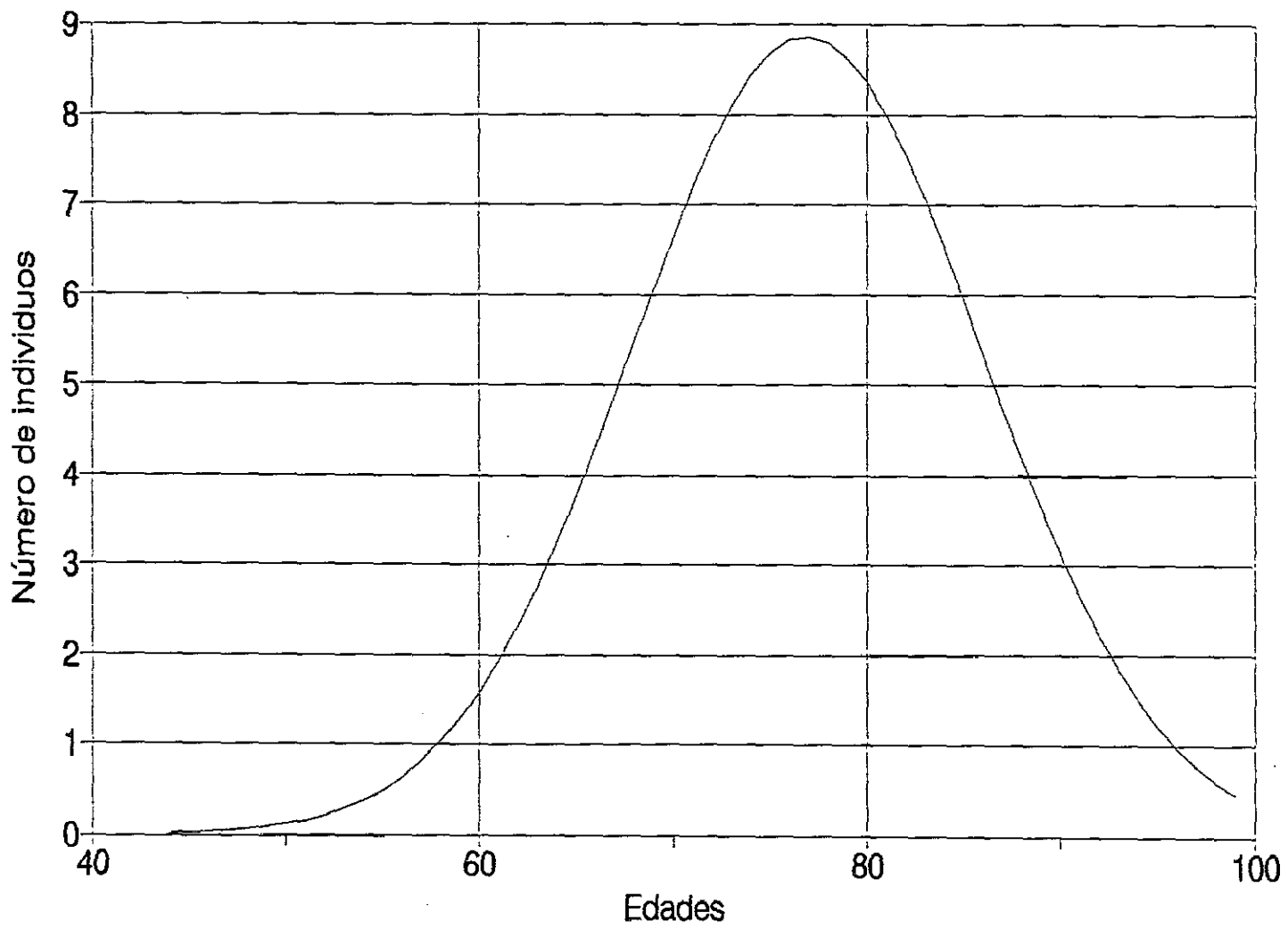


Figura 15. Curva de distribución normal.
(Corresponde a la población de la figura 14)

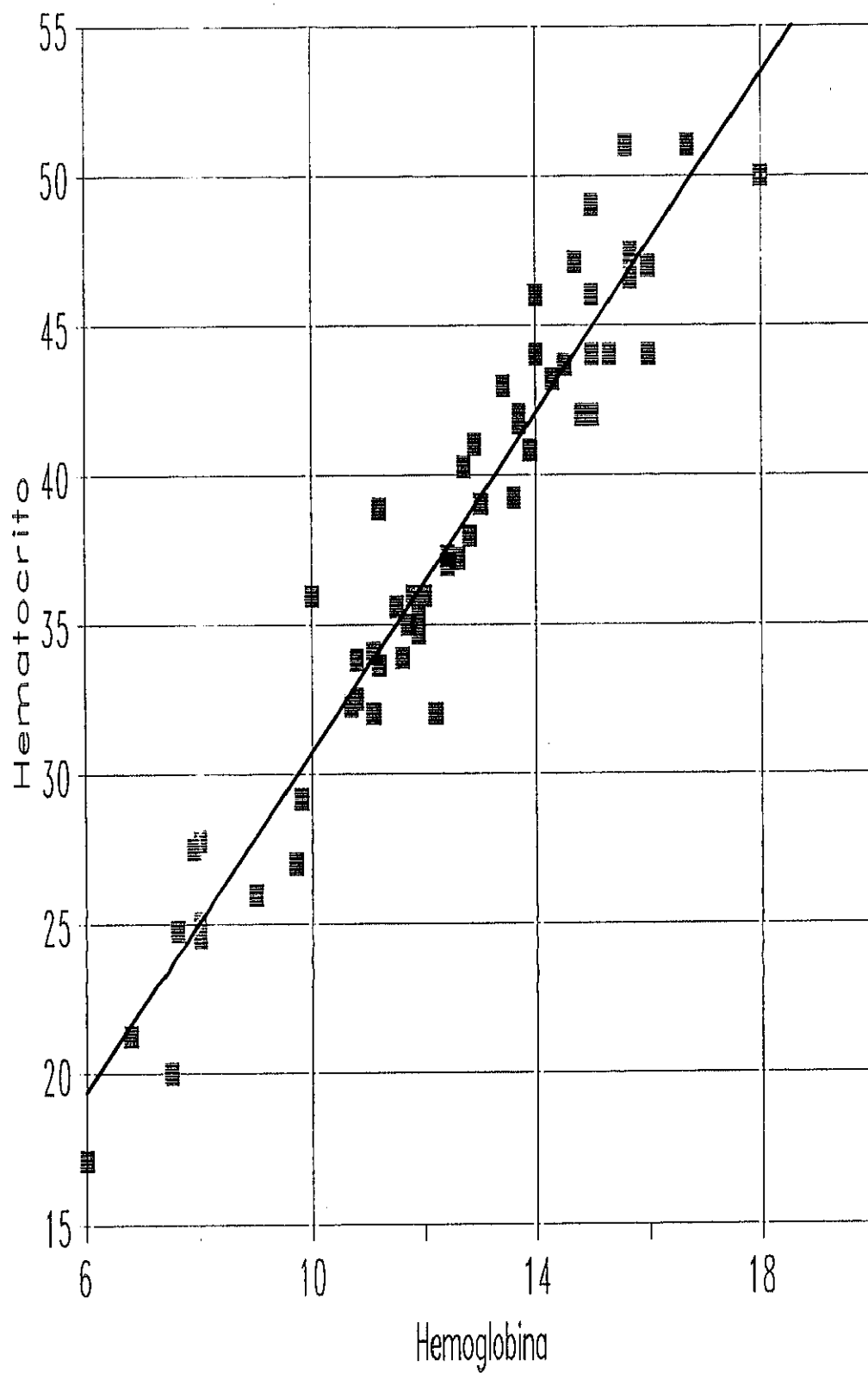


Figura 16. Regresión *lineal* entre hemoglobina y hematocrito
(Los datos están tomados de toda la población -hombres y mujeres- estudiados)

Regresión lineal múltiple

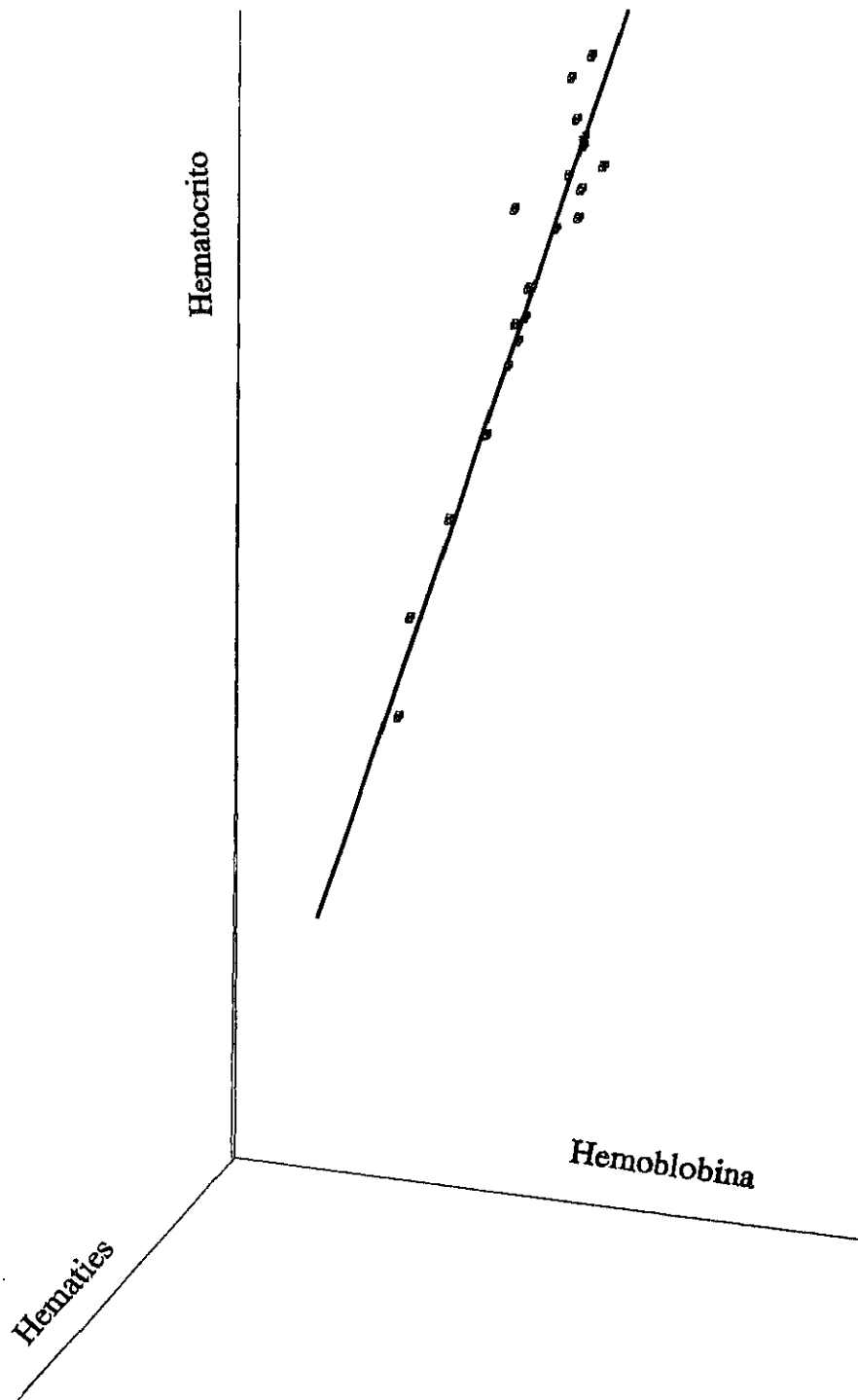


Figura 17. Regresión lineal múltiple (hematocrito, hemoglobina, hematíes)
(Los datos están tomados de toda la población -hombres y mujeres- estudiados)

3. RESULTADOS

3.1 RESULTADOS DE LA FASE DOCUMENTAL

3.1 RESULTADOS DE LA FASE DOCUMENTAL

El objetivo fundamental de la primera fase de este estudio era analizar cada parámetro de las historias clínicas de los pacientes ingresados en el Hospital Universitario de San Carlos, con diagnóstico común de osteoporosis. Para ello se seleccionaron todos los datos posibles de dichas historias, agrupándolas en distintos apartados.

En la Tabla I⁽¹⁾ se presenta el estudio realizado sobre una muestra de 210 enfermos para los que se han estudiado una serie de parámetros que se especifican en las correspondientes columnas. A continuación damos el significado de las abreviaturas que figuran en esta tabla:

Nº	Número asignado al enfermo
Exped.	Número del expediente del enfermo.
E	Edad del enfermo
S	Sexo (1 hombre, 2 mujer)
Antecedentes	Enfermedades que ha padecido anteriormente (Se asigna un número de acuerdo con la <i>Clasificación internacional de enfermedades</i>)
Enferm. actual	Enfermedad que se le ha diagnosticado al comienzo de este estudio.
RX	Enfermedad diagnosticada de acuerdo con imagen de la exploración radiológica

Parámetros clínicos

Hemo	Hemoglobina (g %)
Leucoc	Leucocitos (miles/mL)
Hemat.	Hematíes (millones/mL)
Hto.	Hematocrito (%)
Plaquet.	Plaquetas (miles/mL)
Vs	Velocidad de sedimentación (mm/h)
Ca	Calcio (mg %)

⁽¹⁾ Esta tabla se ha incluido en 2.1.1

P	Fósforo (mg %)
Creat.	Creatinina (mg %)
Ca/Cr	Relación calcio a creatinina en orina
Gluc.	Glucosa (mg %)
Urea	Urea (mg %)
P. tot.	Proteínas totales (g %)
F. alc.	Fosfatasa alcalina (mU/mL)
F. Ac.	Fosfatasa ácida (mU/mL)
AST	Aspartato aminotransferasa (U/mL)
ALT	Alanina aminotransferasa (U/mL)
LDH	Láctico deshidrogenasa (U/mL)
OHPRL	Hidroxiprolina en orina (U/mL)

Tratamiento (0 no tratado, 1 tratado anteriormente, 2 tratado actualmente, 3 tratado actual y anteriormente)

Tto. Ca	Tratado con calcio
Difosf.	Tratado con difosfomato
AINE	Tratado con antiinflamatorios
CT	Tratado con calcitonina
RH	Tratamiento de rehabilitación
VitD	Tratado con vitamina D
Corti	Tratado con corticoides

3.1.1. ANTECEDENTES CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS ACTUALES

En la mencionada Tabla I se dan los antecedentes clínicos de la población estudiada. En ella, para cada paciente, se asignan hasta 7 cuadros, cada uno de los cuales corresponde a un diagnóstico efectuado para ese paciente. En 5 cuadros se dan las enfermedades actuales y en 4 cuadros se dan las enfermedades actuales diagnosticadas a partir de la imagen de Rayos X.

Para indicar la enfermedad se utilizan los números empleados en la *Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª Revisión. Modificación clínica)*, que se designan como **CIE-10·MC**.

En la Tabla III se recogen las enfermedades más frecuentes diagnosticadas en los antecedentes y en la actualidad en tres columnas. En la primera columna se da el **CIE-10·MC** por orden de frecuencia, en la segunda el número de enfermos en los que se ha diagnosticado y en la tercera columna el porcentaje de enfermos que presentan esta enfermedad.

Para mayor claridad en las Tablas IV y V se dan la denominación de las enfermedades a las que corresponde el **CIE-10·MC** más frecuente de la Tabla III. Como puede verse, los casos más frecuentes, destacados en negrita (salvando naturalmente la 427.5 correspondiente a *exitus*), aparecen en ambas tablas (IV de antecedentes y V de actuales). Sin embargo, hay otras menos frecuentes que sólo aparecen en una tabla. Así, en la tabla IV, que corresponde a las enfermedades actuales, puede verse que las *cinco* mas frecuentes están entre las catorce más frecuentes de las de los antecedentes (Tabla V), y que las dos más frecuentes (733 y 496) son las más frecuentes en ambos casos. Destaca la *osteoporosis* diagnosticada anteriormente en un 51.4 % de los pacientes y en un 70.0 % de los pacientes ⁽²⁾actuales.

Se ha visto en la Tabla V que el segundo caso por orden de frecuencia es 247.5, es decir, que *el enfermo ha fallecido*. Esto ha ocurrido en 45 enfermos que suponen un 21 % de la población estudiada. Ha parecido interesante destacar las enfermedades más frecuentes (tanto actuales como anteriores) de esta muestra de población. Este dato se recoge en la Tabla VI y se desglosa en las Tablas VII y VIII.

⁽²⁾ Todos los enfermos seleccionados para este estudio son osteoporóticos. En el 30 % restante la osteoporosis se ha diagnosticado radiológicamente.

TABLA III

Enfermedades que aparecen con más frecuencia en los pacientes osteoporóticos estudiados

CIE-10-MC	Antecedentes		CIE-10-MC	Actuales	
	Nº enf.	%		Nº enf.	%
733	108	51	733	147	70
496	50	24	427.5	45	21
401.9	43	22	496	25	12
428	28	13	519.8	20	10
820	26	12	428	20	10
715	24	11	414.9	11	5
574.2	23	11	724.3	10	5
250	22	10	599	9	4
414.9	19	9	715	9	4
724.3	18	9	729	9	4
533	18	9	493.9	8	4
553.3	18	9	486	8	4
427.3	17	8	436	7	3
519.8	16	8	280.9	6	3
303.9	15	7	250	6	3
366.9	13	6	518.8	6	3
721.9	11	5	427.3	6	3
278	10	5	533	5	2
518.8	8	4	38.9	5	2
493	8	4	574.2	5	2
486	8	4	401.9	5	2
53.9	8	4	451.9	4	2
571.5	8	4	415.1	4	2
436	8	4	553.3	4	2
11.9	8	4	435.9	4	2
562.1	7	3	560.1	3	1
805.8	7	3	786	3	1
600	6	3	820.8	3	1
592	6	3	807.3	3	1
995.3	6	3	162.9	3	1
530.1	5	2	394	2	1
560	5	2	578	2	1
280.9	5	2	721.9	2	1
599	5	2	577	2	1
585	5	2	275.4	2	1
451.2	5	2	564.1	2	1

TABLA IV

Procesos clasificados como antecedentes que se presentan con más frecuencia

CIE-10-MC	Denominación
733	Osteoporosis
496	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
401.9	Hipertensión esencial
428	Insuficiencia cardíaca
820	Fractura del cuello de fémur
715	Osteoartrosis
574.2	Colelitiasis
250	Diabetes mellitus
414.9	Cardiopatía isquémica
724.3	Ciática
533	Úlcera péptica
553.3	Hernia de hiato
427.3	Fibrilación y "flutter" auricular
519.8	Infección respiratoria

TABLA V

Lista de la denominación de las enfermedades actuales más frecuentes

CIE-10-MC	Denominación
733	Osteoporosis
427.5	<i>Parada cardiorrespiratoria</i>
496	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
519.8	Infección respiratoria
428	Insuficiencia cardíaca
414.9	Cardiopatía isquémica
724.3	Ciática
715	Osteoartrosis
729	Reumatismo
599	Trastornos de la uretra y tracto urinario
486	Neumonía
493.9	Asma
436	Accidente cerebrovascular agudo
518.8	Insuficiencia respiratoria crónica
250	Diabetes mellitus

TABLA VI

Enfermedades más frecuentes en pacientes osteoporóticos que han fallecido durante el estudio

Antecedentes			Actuales		
CIE-10-MC	Nº Enf.	%	CIE-10-MC	Nº enf.	%
733	27	60	427.5	45	100
496	17	38	733	30	67
428	13	29	496	10	22
401.9	9	20	428	9	20
250	7	16	519.8	5	11
519.8	6	13	486	4	9
574.2	5	11	38.9	3	7
721.9	5	11	250	3	7
303.9	5	11	493.9	2	4
724.3	5	11	578	2	4
715	5	11	560.1	2	4
820	5	11	507	2	4
571.5	4	9	518.8	2	4
278	4	9	436	2	4
493	3	7	414.9	2	4
533	3	7	162.9	2	4
414.9	3	7	831	1	2
518.8	3	7	823.8	1	2
599	2	4	847	1	2
600	2	4	574.2	1	2
573.3	2	4	573.8	1	2
564.1	2	4	586	1	2
515	2	4	790	1	2
592	2	4	726	1	2
585	2	4	729	1	2
366.9	2	4	599	1	2
283	2	4	808	1	2
280.9	2	4	800.5	1	2
272	2	4	348.3	1	2
11.9	2	4	427.3	1	2
728.6	2	4	427.4	1	2
560.8	1	2	336.1	1	2
550.9	1	2	211.4	1	2
553.3	1	2	280.9	1	2
557.9	1	2	283	1	2

TABLA VII

Relación de enfermedades que han padecido con **menor frecuencia** los enfermos fallecidos

CIE-10-MC	Denominación	Relación ⁽³⁾	
		Ant	Act
53.9	Herpes zóster	8	
280.9	Anemia		6
366.9	Cataratas	6.5	
401.9	Hipertensión	5.4	
414.9	Cardiopatía isquémica	6.3	5.5
427.3	Fibrilación auricular	17	6
451.2	Flebitis	5	
486	Neumonía	8	
553.3	Hernia de hiato	18	
562.1	Divertículos intestinales	7	
574.2	Colelitiasis	4.6	5
599	Infección urinaria		9
715	Artrosis	4.8	
729	Reumatismo		9
733	Osteoporosis		4.9
820	Fractura de cuello de fémur	6.5	
995.3	Alergia	6	

TABLA VIII

Relación de enfermedades que han padecido con **mayor frecuencia** los enfermos fallecidos

CIE-10-MC	Denominación	Relación ⁽⁴⁾	
		Ant	Act
507	Neumonitis	1	
515	Fibrosis pulmonar respiratoria		1
578	Hematemesis (vómito de sangre)	1	
728.6	Enfermedad de Dupuytren		1

⁽³⁾ Es la relación entre las veces que esta enfermedad se ha diagnosticado en el total del colectivo y en los enfermos que han fallecido. Un valor de la relación igual a 4 sería lo normal ya que esta es la relación entre el colectivo y los pacientes fallecidos. Un valor superior a 4 indica que esta enfermedad se ha diagnosticado en menor proporción en los enfermos fallecidos.

⁽⁴⁾ En este caso un valor igual a 1 indica que esta enfermedad se ha diagnosticado *las mismas veces* en los enfermos fallecidos que en el colectivo. Se ha omitido lógicamente 427.5; también se han omitido enfermedades poco frecuentes.

En la mencionada Tabla VII se dieron las enfermedades que han padecido (antecedentes) y padecían (actuales) con menor frecuencia los enfermos fallecidos haciendo una referencia a las veces que esta enfermedad se ha diagnosticado en el colectivo con relación a esta muestra. Así, por ejemplo el Herpes zóster (53.9) figuraba 8 veces más en los antecedentes del colectivo que en la muestra de los fallecidos. Citamos las más importantes:

Herpes zóster

Anemia

Cataratas

Hipertensión

En la citada Tabla VIII se presentaron, por el contrario las enfermedades más frecuentes que han padecido (antecedentes) o padecían (actuales) los enfermos fallecidos. Las cuatro enfermedades que figuran en la tabla y que se copian a continuación se han diagnosticado el mismo número de veces en todo el colectivo que en la muestra de fallecidos. Dado que esta muestra es 1/5 del colectivo quiere esto decir que proporcionalmente se han diagnosticado *cinco veces más* en la muestra de fallecidos. Estas enfermedades son:

Neumonitis

Fibrosis pulmonar respiratoria

Hematemesis (vómito de sangre)

Enfermedad de Dupuytren

Como complemento a todo lo expuesto, en las Tablas IX y X se dan las enfermedades más frecuentes diagnosticadas por rayos X. En este caso las enfermedades más frecuentemente diagnosticadas coinciden en el colectivo total y en la muestra de fallecidos.

TABLA IX
Lista de las enfermedades actuales diagnosticadas por RX

CIE-10-MC	Denominación	Nº enf.
733	Osteoporosis	205
805.8	Fractura-aplastamiento vertebral	122
737.4	Cifoescoliosis	115
715	Osteoartrosis	79
820	Fractura de cuello de fémur	3
807	Fractura de costilla(s)	3
812	Fractura de húmero	2
721.9	Espondilosis con localización no especificada	2
731	Osteitis deformante	2

TABLA X
Lista de las enfermedades actuales diagnosticadas por RX en pacientes fallecidos

CIE-10-MC	Denominación	Nº enf.
733	Osteoporosis	45
805.8	Fractura-aplastamiento vertebral	28
737.4	Cifoescoliosis	28
715	Osteoartrosis	16
731	Osteitis deformante	1

Debido a la dificultad de listar todas las enfermedades diagnosticadas se ha recurrido a agruparlas en *diecisiete* grupos que se detallan a continuación:

<u>Grupo</u>	<u>Concepto</u>	<u>Clasificación</u>
1	Enfermedades infecciosas y parasitarias	001 - 139
2	Neoplasias	140 - 239
3	Enfermedades endócrinas, nutritivas, y metabólicas y trastornos de la inmunidad	240 - 278
4	Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos	280 - 289
5	Trastornos mentales	290 - 319
6	Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	320 - 389
7	Enfermedades del sistema circulatorio	390 - 459
8	Enfermedades del aparato respiratorio	460 - 519
9	Enfermedades del aparato digestivo	520 - 579
10	Enfermedades del aparato genitourinario	580 - 629
11	Complicaciones del embarazo, parto y puerperio	630 - 676
12	Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	680 - 709
13	Enfermedades del sistema osteomioarticular y tejido conectivo	710 - 739
14	Anomalías congénitas	740 - 759
15	Ciertas enfermedades con origen en el período perinatal	760 - 779
16	Síntomas y signos mal definidos	780 - 799
17	Lesiones y envenenamientos	800 - 999

En la Tabla XI se da el porcentaje de la frecuencia con que en cada uno de estos grupos se ha diagnosticado una enfermedad del correspondiente grupo.

TABLA XI
Número de pacientes que presentan un grupo de enfermedades

Grupo	Concepto	Ant.	Act.
1	E. Infecciosas y Parasitarias	23	19
2	Neoplasias	20	3
3	E. endócrinas, nutritivas, metabólicas y trastornos de la inmunidad	45	16
4	E. de la sangre y órganos hematopoyéticos	20	11
5	Trastornos mentales	27	4
6	E. del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	36	11
7	E. del sistema circulatorio	162	122
8	E. del aparato respiratorio	103	75
9	E. del aparato digestivo	126	36
10	E. del aparato genito-urinario	21	14
11	Complicaciones del embarazo, parto y puerperio	0	0
12	E. de la piel y tejido subcutáneo	5	2
13	E. del sistema osteomioarticular y tejido conjuntivo	185	183
14	Anomalías congénitas	3	0
15	E. con origen en el período perinatal	0	0
16	Síntomas y signos mal definidos	15	7
17	Lesiones y envenenamientos	65	20

En la figura 18 se representa gráficamente el número de veces que una enfermedad del correspondiente grupo ha sido diagnosticada en los antecedentes, así como en los reconocimientos actuales.

Como puede verse, en los antecedentes, hay dos máximos relativos para los grupos 7 (enfermedades del sistema circulatorio) y 9 (enfermedades del aparato digestivo) y un máximo absoluto para el grupo 13 (Enfermedades del sistema mioarticular y tejido conjuntivo).

En las enfermedades actuales hay un máximo relativo en el grupo 7 (enfermedades del sistema circulatorio) y otro -más suave- en el 9 (enfermedades del aparato digestivo) y un máximo muy acusado en el grupo 13 (enfermedades del sistema mioarticular y tejido conjuntivo).

3.1.2. ANALÍTICA

A continuación se dan los valores estadísticos de cada uno de los parámetros analizados tanto para la población distinguiendo, en algunos casos, los dos grupos de hombres y mujeres.

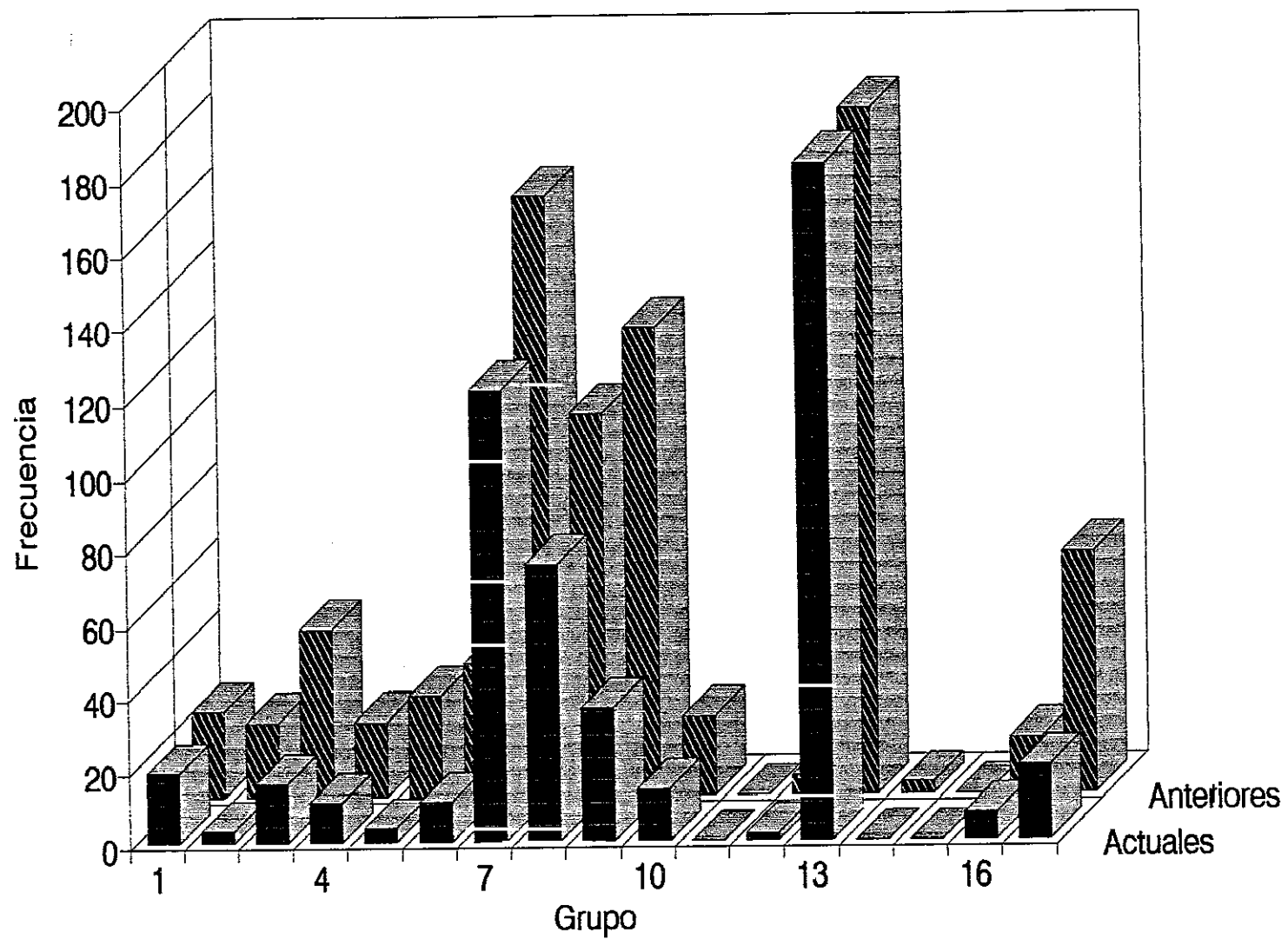
3.1.2.1 Hematología

Hemoglobina

Los datos estadísticos relativos a los dos grupos de hombres y mujeres para los que se conocen los datos de hemoglobina son de 67 (32 %) de la población distribuidos en 18 hombres (9 %) y 49 mujeres (23 %), con los siguientes valores:

	Hombres	Mujeres
Valor máximo	15.7	18
Valor mínimo	6	6.8
Valor medio	12.9	12.0

Figura 18. Frecuencia con que aparecen los distintos grupos



Como puede verse solo el valor máximo en mujeres cae fuera de los valores normales.

Cabe pensar que *el valor máximo anormal no esta relacionado con el objeto de esta*
⁽⁵⁾Tesis.

Leucocitos y hematíes

El número de individuos para los que se conocen los datos de leucocitos es de 61 (29 %) de la población distribuidos en 16 hombres (8 %) y 45 mujeres (21 %); el de hematíes es de 25 (12 %) distribuido en 7 hombres (3 %) y 18 mujeres (9 %).

A continuación se dan los valores estadísticos obtenidos:

	Leucocitos		Hematíes	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Valor máximo	27000	124000	5.43	5.06
Valor mínimo	4780	3300	1.94	2.76
Valor medio	12613	13838	4.00	3.81
Valores normales	4800-10800	4800-10800	4.7-6.1	4.2-5.4
Desviación estándar	5685.3	17484.3	1.29	0.664

Hematocrito, plaquetas y velocidad de sedimentación

El número de individuos para los que se conocen los datos de hematocrito es de 73 (35 %) de la población distribuidos en 20 hombres (10 %) y 53 mujeres (25 %).

Se conoce el número de plaquetas en 22 individuos (10 %) y el de la velocidad de sedimentación en 87 (41 %).

⁽⁵⁾ Como puede verse en la tabla siguiente este valor anormal sólo aparece en una mujer, la 114 ya que la n° 31 se sale tan poco del valor máximo que no vale la pena considerarla.

	Hematocrito		Plaquetas	Velocidad de sedimentación
	Hombres	Mujeres		
Valor máximo	55.6	51	1310	140
Valor mínimo	17.1	20	36	1
Valor medio	39.99	37.00	318.2	37.1
Valor normales	42-52	37-47	130-400	1-16
Desviación estándar	8.759	7.19	279.7	33.3

3.1.2.2 Bioquímica

Calcio, fósforo, creatinina, Ca/Cr, glucosa, urea y proteínas totales

A continuación se recogen los datos estadísticos correspondientes

	Calcio	Fósforo	Creatinina	Ca/Cr	Glucosa	Urea	Pr. to
Nº de individuos	148	138	143	5	104	19	10
Máximo	13.5	9.7	5.4	0.73	390	114	3
Mínimo	7.46	1.35	0.3	0.11	41	25	4.
Valor medio	8.99	3.25	1.13	0.41	130.1	56.7	6.9
Valores normales	8.5-10.8	2.5-4.5	0.5-1.2		65-110	20-30	6-
Des. est	0.77	0.943	0.514	0.2	62.18	22.63	2.89

Fosfatasa ácida y alcalina, transaminasas, LDH e hidroxiprolina

A continuación se recogen los datos estadísticos correspondientes

	FA-h	FA-m	F.alc.	AST	ALT	LDH	OHPRL
Nº de individuos	34	117	151	25	26	36	16
Máximo	924	902	924	443	211	889	38.8
Mínimo	37	31	31	16	15	2	7
Valor medio	157.5	128.0	134.6	73.96	72.27	249.8	12.58
Valores normales	<12	<3.7	35-125	5-40	5-40	60-225	25-40
Des. est	163.1	103.5	120.2	82.12	54.57	136	8.28

3.1.2.3. Valores anormales

A continuación se recoge el número de pacientes osteoporóticos que presentan valores anormales en la analítica correspondiente.

Hemoglobina

En hombres se ha encontrado

Número de individuos analizados	17	
Con valores superiores a los normales	0	0 %
Con valores inferiores a los normales ⁽⁶⁾	8	47 %

En mujeres se ha encontrado

Número de individuos analizados	50	
Con valores superiores a los normales	2	4 %
Con valores inferiores a los normales ⁽¹⁾	27	54 %

En la Tabla XII se recogen los enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales.

⁽⁶⁾ Una disminución de hemoglobina puede estar relacionada con:

Anemia ferropénica
Artritis reumatoide
Endocarditis reumática
Escarlatina
Fiebre tifoidea

Insuficiencia renal
Leucemia aguda
Septicemia
Triquinosis

TABLA XII

Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de hemoglobina

Nº	Hombres	Mujeres	Nº	Hombres	Mujeres
2		10.7-	104		7.9-
7		7.6-	109	12.8-	
25		11.2-	114		18+
26	13.7-		116		8-
30		9.8-	120		11.9-
31		16.7+	125		10.8-
37		10-	134		11-
44		11.1-	141		11.9-
49		10.8-	154		10.6-
72		6.8-	159		11.7-
78		7.5-	167	13.2-	
82	9-		168		7-
85		8-	175		11.9-
86		9.7-	182		11.2-
90		10.8-	186		11.5-
92	12.2-		191	6-	
95	8-		197	9-	
97		11.8-	199		11.6-
104		7.9-	201		11.1-

Leucocitos

En hombres se ha encontrado

Número de individuos analizados	16	
Con valores superiores a los normales ⁽⁷⁾	9	56 %
Con valores inferiores a los normales	0	0 %

En mujeres se ha encontrado

Número de individuos analizados	45	
Con valores superiores a los normales	22	49 %
Con valores inferiores a los normales	3	7 %

Hemattíes

En hombres se ha encontrado

Número de individuos analizados	6	
Con valores superiores a los normales	0	0 %
Con valores inferiores a los normales	2	33 %

En mujeres se ha encontrado

Número de individuos analizados	19	
Con valores superiores a los normales	1	5 %

⁽⁷⁾ Un aumento de leucocitos puede relacionarse con

Apendicitis aguda
Paratoditis
Difteria
Septicemia
Insuficiencia renal
Triquinosis

Pancreatitis aguda
Cólera
Policitemia
Escarlatina
Tosferina
Meningitis

Bronconeumonía
Pielonefritis
Endocarditis reumática
Tifus exantemático
Leucemia aguda
Neumonía

Con valores inferiores a los normales ⁽⁸⁾ 10 52 %

En la Tabla XIII se recogen los enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales en leucocitos y/o hematíes.

Hematocrito

En hombres se ha encontrado

Número de individuos analizados	19	
Con valores superiores a los normales	1	5 %
Con valores inferiores a los normales	3	16 %

En mujeres se ha encontrado

Número de individuos analizados	54	
Con valores superiores a los normales	3	6 %
Con valores inferiores a los normales	26	48 %

Plaquetas

Número de individuos analizados	22	
Con valores superiores a los normales	4	19 %
Con valores inferiores a los normales	2	9 %

⁽⁸⁾ Un valor inferior al normal puede estar relacionado con:

Anemia ferropénica	Fiebre tifoidea
Anemia perniciosa	Insuficiencia renal
Artritis reumatoide	Leucemia aguda
Cirrosis	Nefritis
Endocarditis reumática	Septicemia
Escarlatina	Triquinosis

TABLA XIII

Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales en leucocitos y hematies

Nº	Leucocitos		Hematies	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
1	13000+			
2		18000+		3.6-
7		25840+		
9				4-
10		23780+		
12		19400+		
23		18160+		
25		4130-		3.8-
26				
28	13700+			
29	11690+			
30				3.37-
31		13200+		
32		12400+		
33		17800+		
39	15690+			
40	19000+			
51			4.52-	
60	11000+			
63	17200+			
69		16000+		
81		12700+		
94		14430+		
97		12900+		
103		26080+		
104		10290+		
106				3.02-
115		4100-		3.75-
117				3.1-
118		12870+		
119		10900+		
125				3.21-
134		124000+		
167	27000+			
176		14800+		
181		3300-		
182				3.88-
184		13000+		
186				3.6-
188	18950+			
190		16470+		
191			1.94-	
199		10900+		
210		12000+		

Velocidad de sedimentación

Número de individuos analizados	87	
Con valores superiores a los normales ⁽⁹⁾	57	66 %
Con valores inferiores a los normales	0	0 %

En la Tabla XIV se recogen los datos de los enfermos osteoporóticos que presentan valores fuera de los normales en hematocrito, plaquetas y velocidad de sedimentación

Calcio

Número de individuos analizados	148	
Con valores superiores a los normales	2	1 %
Con valores inferiores a los normales	26	18 %

Fósforo

Número de individuos analizados	138	
Con valores superiores a los normales	10	7 %
Con valores inferiores a los normales	20	14 %

Creatinina (en orina)

Número de individuos analizados	143	
Con valores superiores a los normales	38	27 %
Con valores inferiores a los normales	1	1 %

⁽⁹⁾ Una velocidad de sedimentación superior a la normal puede estar relacionada con:

Anemia perniciosa
Apendicitis aguda
Artritis reumatoide
Bronconeumonía
Fiebre tifoidea
Tuberculosis

Insuficiencia renal
Leucemia aguda
Neumonía
Cirrosis
Triquinosis
Infarto de miocardio

Tifus exantemático
Escarlatina
Pielonefritis
Sarampión
Gota

TABLA XIV-1

Enfermos que presentan valores anormales de hematocrito, plaquetas y v. de sedimentación

Nº	Hematocrito		Plaquetas	V. sed.
	Hombres	Mujeres		
2		32.3-		
3				38+
6				114+
7		24.8-	1310+	
9			36-	
10		49+		
12				90+
15				17+
17				122+
18		51+		
20		29.5-		
22		40.3-		51+
24				60+
27				18+
28				27+
29				92+
30		29.2-		
32		36-		59+
36				41+
37		36-		19+
38				20+
44		34-		
46				61+
50				45+
51			485+	40+
52				
62				103+
63	55.6+			
64				51+
66				
67				35+
71				45+
72		21.3-		21+
74				80+
77				35+
78		20-	71-	
79				26+
85		24.6-		60+
86		27-		
90		32.5-		
92				93+
94				28+
95	25.1-			
97		36-		23+

TABLA XIV-2

Enfermos que presentan valores anormales de hematocrito, plaquetas y v. de sedimentación

Nº	Hematocrito		Plaquetas	V. sed.
	Hombres	Mujeres		
100				86+
102				58+
103			928+	
104		27.5-		
106		28.9-		
109				
116		27.8-		28+
119				104+
120		34.7-		
122				109+
123				20+
124				23+
125		33.8-		17+
128				113+
139				30+
141				30+
142				20+
149				25+
150				65+
159		35-		
160				21+
162				36+
166				60+
169				38+
175		35.5-		
179				76+
180				
181			76-	45+
182		33.6-		
184			450+	
185				33+
186		35.6-		41+
187		35-		
189				93+
190		48+		
191	17.1-			140+
192				
197	26-			
199		33.9-		
201		32-		59+
210				53+

Glucosa

Número de individuos analizados	104	
Con valores superiores a los normales ⁽¹⁰⁾	42	40 %
Con valores inferiores a los normales	1	1 %

Urea

Número de individuos analizados	19	
Con valores superiores a los normales ⁽¹¹⁾	17	89 %
Con valores inferiores a los normales	0	0 %

Proteínas totales

Número de individuos analizados	102	
Con valores superiores a los normales	4	4 %
Con valores inferiores a los normales	9	9 %

En la Tabla XV se recogen los valores anormales, en enfermos osteoporóticos, de calcio, fósforo, creatinina, Ca/Cr, glucosa, urea y proteínas totales.

⁽¹⁰⁾ Un aumento de glucosa puede estar relacionado con:

Diabetes mellitus
Difteria

Hipertiroidismo
Infarto de miocardio

⁽¹¹⁾ Un aumento de urea puede estar relacionado con:

Gota Nefritis
Pancreatitis aguda Insuficiencia renal

Infarto de miocardio

TABLA XV-1

Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de:
calcio, fósforo, creatinina, Ca/Cr, glucosa, urea y proteínas totales

Nº	Calcio	Fósforo	Creatinina	Ca/Cr	Glucosa	Urea	Proteínas t.
1	8.00-	4.60+	5.40+				
2	8.40-	2.34-			140+		
3			1.60+				
5	8.10-		1.60+		135+		
7	8.37-	4.70+	1.80+				
8		4.66+			390+	114+	
10		2.46-			149+		
12					131+		
13				0.430			
18					131+		
19			1.25+				
21		2.29-					
23		2.48-					
25			1.70+				
28						32+	8.5+
29					128+		5.5-
30			1.76+				
31	8.07-				343+		
33	7.60-					85+	
34	7.90-				128+	31+	
36			1.23+				8.5+
37	7.98-		1.50+		227+	73+	
40	8.27-				168+		
41		1.92-			219+		
42	8.15-	1.52-			372+		
44	8.39-				152+		
45	8.02-				125+		
46	8.38-						5.7-
49	8.20-		0.30-		41-		4.8-
51			1.25+				
52		2.00-	1.22+				
54			1.12+			60+	
57	8.00-						
58			1.53+	0.108			
60			1.32+				

TABLA XV-2

Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de:
calcio, fósforo, creatinina, Ca/Cr, glucosa, urea y proteínas totales

Nº	Calcio	Fósforo	Creatinina	Ca/Cr	Glucosa	Urea	Proteínas t.
61		4.65 +				57 +	
63					156 +		
66	8.00 -					50 +	
68	8.27 -	5.10 +	3.30 +				
74					132 +		
77						37 +	
78			1.80 +		125 +		
81	8.00 -				115 +		5.5 -
86					157 +		
87			1.22 +	0.450	208 +		
90			1.52 +			49 +	
91			1.46 +		138 +	49 +	
92			1.43 +		181 +	58 +	
94			1.52 +		132 +		
95							5.5 -
102		2.10 -	1.50 +				8.1 +
103			1.30 +		162 +		
104	7.52 -	1.72 -			122 +		5.5 -
108					164 +		
109			1.40 +				
112	8.43 -				134 +	71 +	
113					294 +		
114		4.59 +			172 +		
116	7.77 -		1.85 +				5.5 -
118						40 +	
119		2.31 -			167 +		
125	7.46 -	2.06 -					5.0 -
127	8.18 -	2.25 -			210 +		
128			1.33 +				
130		4.35 +					
131							
132							
135			2.29 +				
136							5.8 -
137		2.41 -					
139							5.6 -
140					128 +		35.0 +

TABLA XV-3

Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de:
calcio, fósforo, creatinina, Ca/Cr, glucosa, urea y proteínas totales

Nº	Calcio	Fósforo	Creatinina	Ca/Cr	Glucosa	Urea	Proteínas t.
141					167+		
142			1.30+				
143			1.30+				
150		2.04-	1.14+				
151							5.8-
156		2.30-					
158		5.65+		0.339			
169				0.730			
173			1.85+				
175			1.35+				
176						36+	
177		2.25-			273+	97+	
180						56+	
181	7.86-						
183		2.41-	1.26+			58+	
184		2.21-			195+		
186							
188			1.60+				
191	11.20+				114+		
192	8.49-	1.89-			159+		
195	13.50+	9.70+					
197		5.28+					
199					128+		
200			1.53+		145+		
204		5.30+	2.15+				
205	7.84-	2.13-					
207	8.38-	1.56-			252+		
208	11.36+		1.68+				
210					132+		

Fosfatasa ácida

En hombres se ha encontrado:

Número de individuos analizados	9	
Con valores superiores a los normales ⁽¹²⁾	6	67 %
Con valores inferiores a los normales	0	0 %

En mujeres se ha encontrado:

Número de individuos analizados	8	
Con valores superiores a los normales	8	100 %
Con valores inferiores a los normales	0	0 %

Fosfatasa alcalina

Número de individuos analizados	151	
Con valores superiores a los normales	51	34 %
Con valores inferiores a los normales	1	1 %

Aspartato aminotransferasa (AST)

Número de individuos analizados	25	
Con valores superiores a los normales ⁽¹³⁾	15	60 %

⁽¹²⁾ Un aumento de la fosfatasa ácida puede estar relacionada con:

Carcinoma de próstata metastatizado	Hiperparatiroidismo
Metástasis óseas	Embolia pulmonar
Homeopatías malignas	

⁽¹³⁾ Un aumento de AST puede estar relacionado con:

Hepatitis	Infarto de miocardio.
-----------	-----------------------

TABLA XVI-1

Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de:
Fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina, AST, ALT, LDH y OHPRL

Nº	Fosfatasa ácida		Fosfatasa alcalina	AST	ALT	LDH	OHPRL
	Hombres	Mujeres					
1			310+	91+	56+	261+	
4			335+				
5						236+	
6			143+				
7						257+	
8			199+				
9							
13		4.80					15.00
15	6.50						8.00
16						355+	
17			223+				
18			154+				
20			246+				
22							
23				126+	158+	256+	
26	1.50		311+				
28			195+	45+			
29			181+				
30			161+				
31			165+		62+		
33			160+				
34				45+	102+		
35		2.00					12.00
37			31-				
38				59+	53+		
40	2.20		272+	76+	91+	272+	
43			156+				
46	9.10		464+			231+	
49			126+			264+	
55							7.00
56			162+				
57			153+				
58							9.87
59	4.50						7.50
66					42+		

TABLA XVI-2

Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de:
Fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina, AST, ALT, LDH y OHPRL

Nº	Fosfatasa ácida		Fosfatasa alcalina	AST	ALT	LDH	OHPRL
	Hombres	Mujeres					
68			229+	142+	137+	202+	8.00
69			195+				
71			309+				
72			186+				
74							
77		5.68					8.00
81			130+				
82				46+		484+	
84			255+			334+	
85			143+				
87		2.20					7.50
89			232+				
90			215+				
91				72+	48+		
94			151+				
97				65+	143+		
99			225+				
116							
118			130+				
121							
126			902+	443+	196+	2-	
130							14.60
131							8.50
133							
134			155+				
140			164+				
142							25.00
148			258+				
150		4.50					7.00
153			128+				
154			228+	88+	46+	889+	
156						271+	
157			144+				
158		1.50					38.80
160		2.90	132+				17.00

TABLA XVI-3

Enfermos osteoporóticos que presentan valores anormales de:
Fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina, AST, ALT, LDH y OHPRL

N°	Fosfatasa ácida		Fosfatasa alcalina	AST	ALT	LDH	OHPRL
	Hombres	Mujeres					
164				103+	221+		
169		9.60	597+	88+	106+	226+	7.50
170			924+				
181			174+				
188			135+			276+	
189			174+				
193			190+				
194	4.50		249+				
197			151+				
201						244+	
202			134+				
203			217+				
205				70+	74+	283+	
208			239+				
210			202+			246+	

Si admitimos como *significativos* los casos en los que hay más del 30 % de desviación sobre la población analizada, podemos concluir que se producen desviaciones en:

<u>Parámetro</u>	<u>Desviación</u>	
Hemoglobina	Negativa	(en hombres y mujeres)
Leucocitos	Positiva	(en hombres y mujeres)
Hematíes	Negativa	(en hombres y mujeres)
Hematocrito	Negativa	(sólo en mujeres)
V. de sediment.	Positiva	
Glucosa	Positiva	
Fosfatasa ácida	Positiva	(en hombres y mujeres)
Fosfatas alcalina	Positiva	
AST	Positiva	
ALT	Positiva	
LDH	Positiva	

3.1.3. RADIOLOGÍA.

Se ha procedido a evaluar la frecuencia de aparición de las imágenes radiológicas, como se mostró en las Tablas IX y X. Como era lógico esperar, la imagen más frecuente (por ser común a todos ellos) es la osteoporosis, que se encontraba en 206 de los 210 casos; en 4 de ellos se carecía de material radiológico que pudiera justificar la osteoporosis.

La segunda imagen radiológica más frecuente es la fractura aplastamiento vertebral, que conduce a la tercera imagen en frecuencia, la cifoscoliosis, por claudicación de la columna vertebral; presentándose esta última imagen radiológica casi con la misma frecuencia que la anterior, como por otra parte era lógico esperar.

La artrosis es la cuarta imagen en frecuencia, aunque ésta, como las anteriores, excepto la fractura de cuello de fémur, no tiene trascendencia en la osteoporosis.

La fractura de cuello de fémur que tiene importancia en el contexto del síndrome osteoporótico, tan solo era motivo de ingreso en 3 de los casos, aunque se había presentado como antecedente en 26 casos.

No se han encontrado diferencias en cuanto a las imágenes radiológicas en los pacientes que sobrevivieron al ingreso actual con los que fallecieron.

3.1.4 TRATAMIENTO

Los tratamientos aplicados en los pacientes osteoporóticos obviamente van encaminados a la prevención secundaria y terciaria, descartándose la prevención primaria, ya que se trata de pacientes con osteoporosis establecidas.

En este apartado se pasa a discutir los tratamientos aplicados.

3.1.4.1 Tratamiento con corticoides

Entre los pacientes sometidos a este tratamiento, en el caso de 8 hombres y 9 mujeres, no se aplicó tratamiento paliativo sobre la densidad ósea. Tratamiento que si se aplicó a otro gran número de casos. Así 15 mujeres recibieron calcitonina asociada a calcio y 9 mujeres recibieron calcio sólo. Igualmente, 2 mujeres recibieron tratamiento con difosfonatos y 9 con antiinflamatorios. La rehabilitación de columna tan sólo se aplicó a 1 mujer y la vitamina D a 5 mujeres.

En cuanto a los hombres sometidos a tratamiento con corticoides, 8 recibieron calcitonina asociada con calcio y 2 recibieron calcio sólo. Difosfonatos sólo se aplicó a 1 caso y antiinflamatorios no esteroideos en 4 casos. La rehabilitación solamente se aplicó a 4 hombres y asociada a otros tratamientos a 3. La vitamina D se aplicó a 3 casos.

En resumen, se puede establecer el siguiente cuadro:

	Hombres	Mujeres
Corticoides sólo	8	9
Asociados: a Calcitonina	8	15
a calcio	10	24
a difosfonatos	1	2
a AINE	4	9
con rehabilitación	3	1
a vitamina D	4	5

3.1.4.2 Tratamiento sin corticoides

Los pacientes no sometidos a tratamiento osteoporizante corticortideo, recibieron, en general, tratamientos paliativos de su osteoporosis, como se resume a continuación:

	Hombres	Mujeres
Calcitonina	20	46
Calcio	20	83
Difosfonatos	1	3
AINE	18	32
Rehabilitación	6	11
Vitamina D	5	10
Nada	22	59

Las 46 mujeres tratadas con calcitonina, todas ellas recibieron un tratamiento complementario con calcio; sólo con calcio se trataron 37 mujeres.

De los 20 hombres tratados con calcitonina todos ellos recibieron el tratamiento complementario con calcio, sin que, en ningún caso, se aplicara calcio sólo.

Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos se aplicaron a 18 hombres y 32 mujeres frente a los 38 hombres y 65 mujeres tratadas con corticosteroideos.

De los 54 casos de hombres estudiados 22 no recibieron ningún tratamiento (40 %) mientras que de las 156 mujeres no recibieron tratamiento 59 (38 %). El porcentaje de pacientes sin tratamiento paliativo es prácticamente el mismo en ambos sexos: algo más de 1/3 de los casos.

3.2 RESULTADOS DE LA FASE CÍNICA

3.2 RESULTADOS DE LA FASE CLÍNICA

Como ya se comentó en la metodología, la fase clínica de esta Tesis, se llevó a cabo en trabajadoras remitidas al Departamento de Medicina Preventiva de Ibermutua, para reconocimientos periódicos anuales. El número total de pacientes estudiadas era de 104, todas ellas en buen estado de salud.

Se analizaron con anterioridad a su selección, parámetros como los antecedentes clínicos, las enfermedades que padecían en el momento de su reconocimiento y tratamientos médicos, tanto los que siguieran en ese momento, como los que, a lo largo de su vida, pudieran haber afectado al metabolismo óseo.

En cuanto a los parámetros bioquímicos analizados, estos fueron más restringidos que en la población sana, ya que al tratarse de reconocimientos de rutina, algunos de ellos no tenían interés. También se analizaron los consumos de tabaco y alcohol.

Como ya se indicó al presentar un ejemplo de la correlación entre dos o tres variables, ciertos parámetros como la hemoglobina, hematíes y hematocrito están relacionados entre sí; la explicación de esta correlación es bastante lógica y no parece oportuno entrar aquí en el tema. Menos lógica es la correlación entre otros parámetros en una población "sana".

3.2.1 RECTAS DE REGRESIÓN.

Para ver si es posible establecer una correlación semejante para otros parámetros se han relacionado *todos ellos entre sí*. Como era de esperar la mayor parte de ellos presentan los puntos correspondiente agrupados en una *mancha compacta*, a diferencia de la clara regresión lineal que se observa en la pareja hematocrito-hemoglobina.

En la figura 19 se muestran los puntos correspondientes a esta pareja de parámetros, mientras que en la figura 20 se muestra la pareja glucosa-fosfatasa alcalina, en la que no es posible encontrar ninguna regresión por estar los puntos distribuidos al azar.

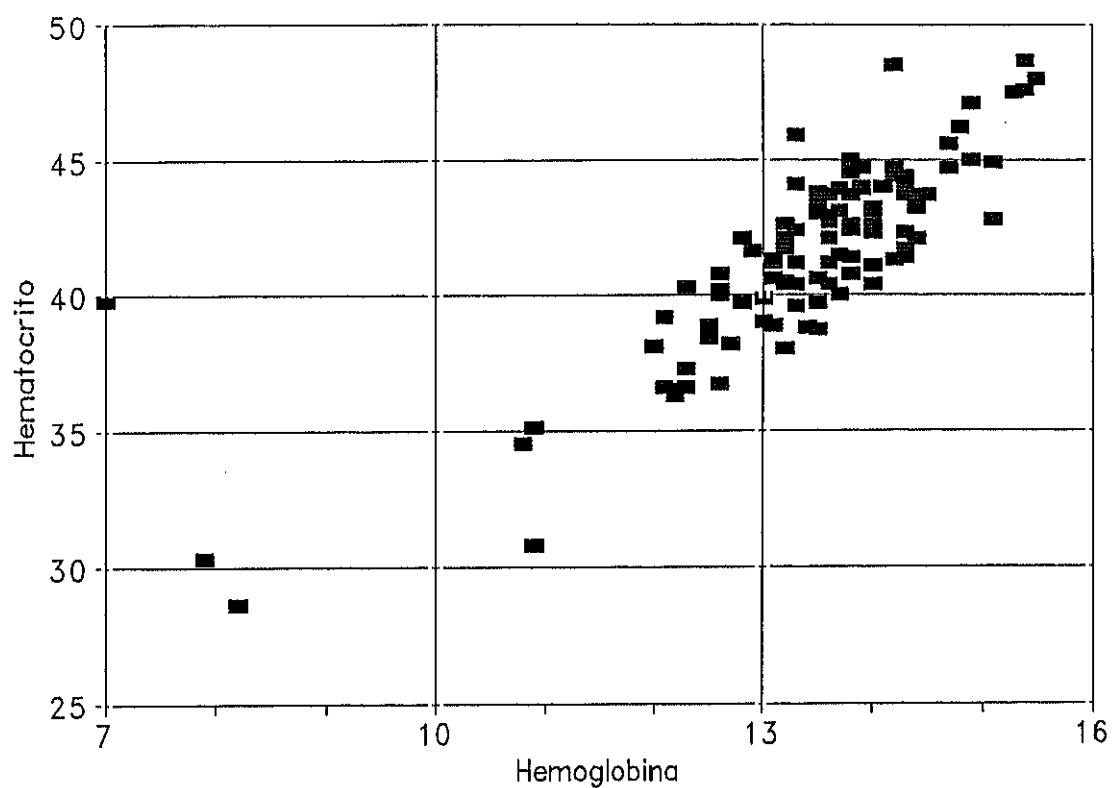


Figura 19. Distribución de los puntos *hemoglobina-hematocrito*

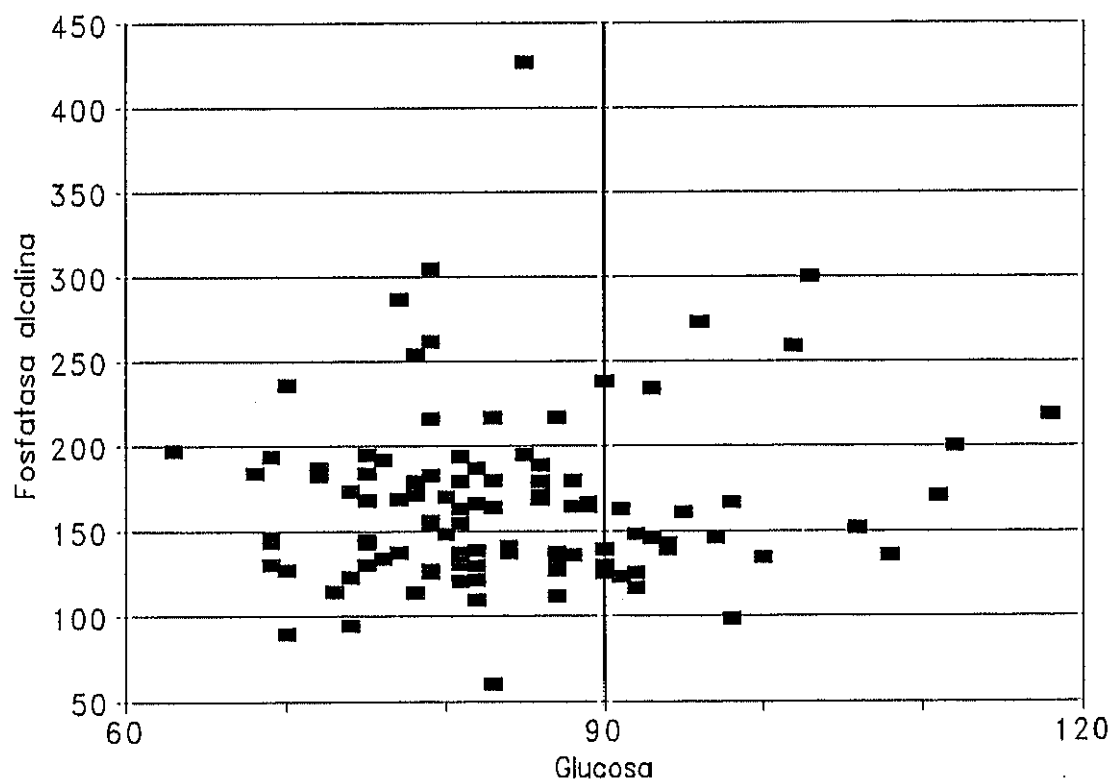


Figura 20. Distribución de los puntos *glucosa-fosfatasa alcalina*.

En la Tabla XVII se dan los parámetros de la recta de regresión correspondiente a todas las parejas de valores. En la cuarta columna se da el *coeficiente de determinación*, r^2 de estas rectas cuyo valor es un índice de la precisión de la regresión.

TABLA XVII-1.
Correlación de los parámetros bioquímicos en la población sana.

Pareja (X/Y)	Constante	Error estándar de Y	r^2	Coficiente de X	Error estándar del coeficiente
Hemoglobina/Leucocitos	4300.88593	1956.74263	0.01681467	213.188194	161.412272
Hemoglobina/Hematies	2.5534086	0.24161307	0.36319113	0.15201499	0.01993073
Hemoglobina/Hematocrito	7.00250634	1.66665981	0.77429517	2.57177366	0.13748326
Hemoglobina/Calcio	8.12480595	0.6848762	0.00037261	0.10056551	0.05649564
Hemoglobina/Fósforo	3.75602031	0.49716605	0.00037261	0.00799677	0.04101137
Hemoglobina/Creatinina	0.75341701	0.12297747	0.01255832	0.01155416	0.01014445
Hemoglobina/Glucosa	101.104472	10.1790949	0.0224045	-1.2838081	0.83967651
Hemoglobina/Fosf. alcalina	218.663207	51.4944203	0.00807908	-3.8717337	4.2477898
Hemoglobina/A.S.T	13.4809388	4.74908092	0.0076057	0.34636969	0.39175307
Leucocitos/Hematies	4.47428898	0.30090309	0.01230798	0.00001702	0.0000151
Leucocitos/Hematocrito	38.4604889	3.40298244	0.05905045	0.00043199	0.0001704
Leucocitos/Calcio	9.57906882	0.69485257	0.00166742	-0.0000144	0.00003489
Leucocitos/Fósforo	3.4823511	0.48605341	0.04456046	0.00005319	0.00002439
Leucocitos/Creatinina	0.87883064	0.12348414	0.004405	0.00000416	0.0000062
Leucocitos/Glucosa	81.0436361	10.2659016	0.00565964	0.00039247	0.00051509
Leucocitos/Fosf. alcalina	117.765445	49.9204198	0.06779128	0.0068217	0.00250474
Leucocitos/A.S.T.	18.5504468	4.76586877	0.00057713	-0.000058	0.00023913
Hematies/Hematocrito	6.41318342	2.63589157	0.43545053	7.64592566	0.86200855
Hematies/Calcio	6.83944732	0.67339647	0.06236984	0.57362289	0.22021904
Hematies/Fósforo	4.72577109	0.49400361	0.01304927	-0.1876115	0.16155268
Hematies/Creatinina	0.7767329	0.12345153	0.00493074	0.02870187	0.04037202
Hematies/Glucosa	83.8539259	10.2950762	$1.3911 \cdot 10^{-10}$	0.00040105	3.36677116
Hematies/Fosf. alcalina	43.6075151	51.0645054	0.02457257	26.7689346	16.6994883
Hematies/A.S.T.	11.2760007	4.74578843	0.00898126	1.49217617	1.55200247
Hematocrito/Calcio	7.81979666	0.6812334	0.04041918	0.03985403	0.01922734
Hematocrito/Fósforo	3.18179028	0.4939176	0.01229293	0.01640377	0.01394048
Hematocrito/Creatinina	0.72493403	0.12278131	0.0157059	0.00442104	0.00346542
Hematocrito/Glucosa	110.446856	10.047357	0.04754485	-0.6398892	0.28357972
Hematocrito/Fosf. alcalina	155.039242	51.6944205	0.00035903	0.279263	1.45903949
Hematocrito/A.S.T.	16.1742328	4.76437117	0.00120514	0.04717474	0.1344711
Calcio/Fósforo	3.6312868	0.49696668	0.00117416	0.02450144	0.07075744
Calcio/Creatinina	0.83342332	0.1236338	0.001999027	0.00793909	0.01760281

TABLA XVII-2.

Correlación de los parámetros bioquímicos en la población sana.

Pareja (X/Y)	Constante	Error estándar de Y	r ²	Coefficiente de X	Error estándar del coeficiente
Calcio/Glucosa	102.884678	10.1999186	0.01840061	-2.0081243	1.45225062
Calcio/Fosf. alcalina	210.881368	51.6016762	0.0039427	-4.6683534	7.3469769
Calcio/A.S.T.	-0.9857221	4.55604884	0.08664026	2.017777281	0.64868408
Fósforo/Creatinina	0.62941822	0.1184235	0.08433611	0.07227602	0.02358063
Fósforo/Glucosa	99.5031567	10.0961685	0.03826803	-4.0500953	2.0103613
Fósforo/Fosf. alcalina	229.687144	51.0630372	0.02462866	-16.317728	10.1677338
Fósforo/A.S.T.	21.4416088	4.74820543	0.00797156	-0.8559665	0.94546841
Creatinina/Glucosa	89.0732443	10.2705222	0.00476436	-5.7419831	8.2117629
Creatinina/Fosf. alcalina	238.989229	50.7561445	0.03631754	-79.617776	40.6086643
Creatinina/A.S.T.	16.2274882	4.7601631	0.00296871	2.09884902	3.80848205
Glucosa/Fosf. alcalina	127.972233	51.4852524	0.00843224	0.46117277	0.49516871
Glucosa/A.S.T.	26.2168853	4.66283403	0.04332365	-0.096383	0.04484565
Fosf. alcalina/A.S.T.	14.3180042	4.6178343	0.06169979	0.02290275	0.00884335

A continuación se presentan las parejas en las que los coeficientes son mayores, ordenada por orden decreciente del valor de r² :

Nº	<u>Coefficiente de determinación, r²</u>	<u>Pareja</u>
1	0.77429517	Hemoglobina/Hematocrito
2	0.43545053	Hematies/Hematocrito
3	0.36319113	Hemoglobina/Hematies
4	0.08664026	Calcio/A.S.T.
5	0.08433611	Fósforo/Creatinina
6	0.06779128	Leucocitos/Fosf. alcalina
7	0.06236984	Hematies/Calcio
8	0.06169979	Fosf. alcalina/A.S.T.
9	0.05905045	Leucocitos/Hematocrito
10	0.04754485	Hematocrito/Glucosa
11	0.04456046	Leucocitos/Fósforo
12	0.04332365	Glucosa/A.S.T.
13	0.04041918	Hematocrito/Calcio

14	0.03826803	Fósforo/Glucosa
15	0.03631754	Creatinina/Fosf. alcalina
16	0.02462866	Fósforo/Fosf. alcalina
17	0.02457257	Hematies/Fosf. alcalina
18	0.0224045	Hemoglobina/Glucosa
19	0.01840061	Calcio/Glucosa

Las tres primeras coinciden con el ejemplo que se ha dado de una buena correlación entre variables. A continuación aparecen las 16 parejas que presentan una mejor correlación. Las tres parejas marcadas en **negrita** tienen un significado especial que se explicará más adelante; sus rectas de regresión se muestran en las figuras 21, 22 y 23.

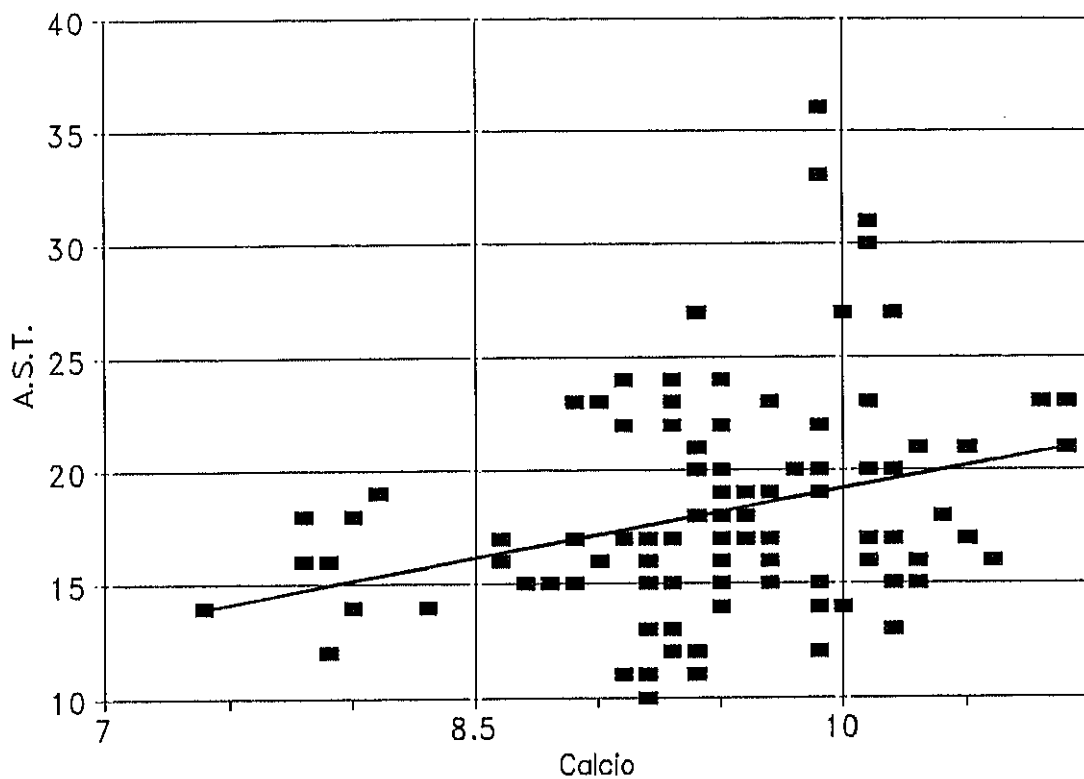


Figura 21. Recta de regresión en la pareja calcio-AST

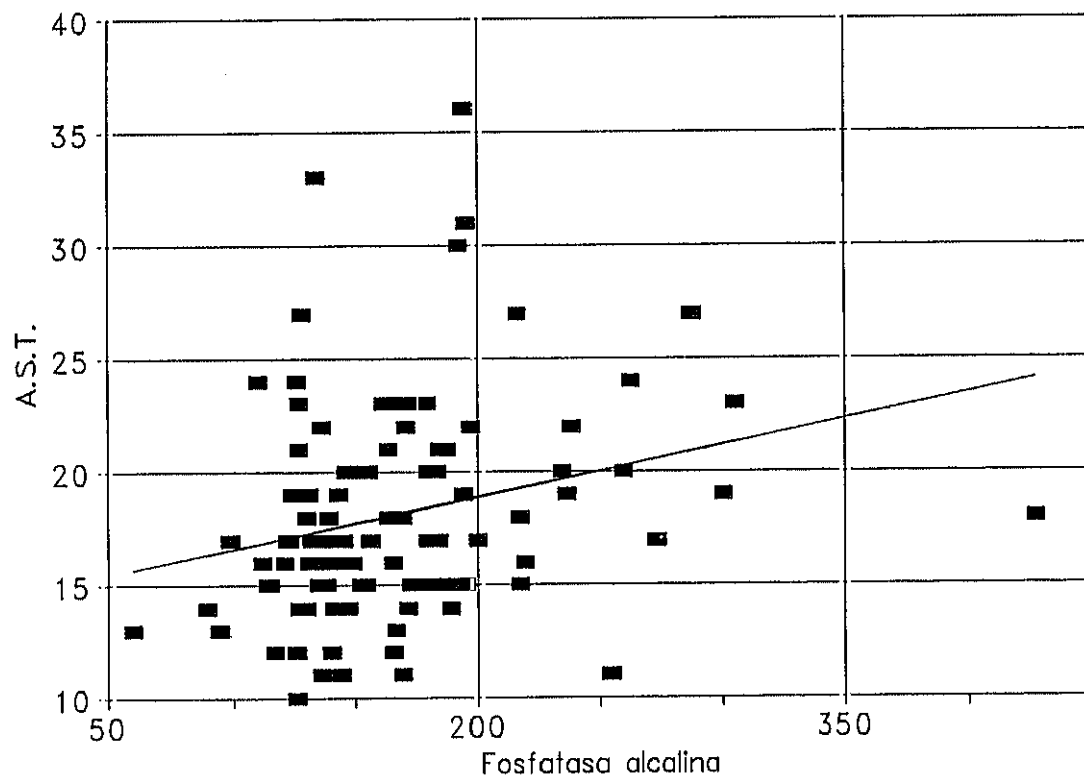


Figura 22. Recta de regresión para la pareja fosfatasa alcalina-AST

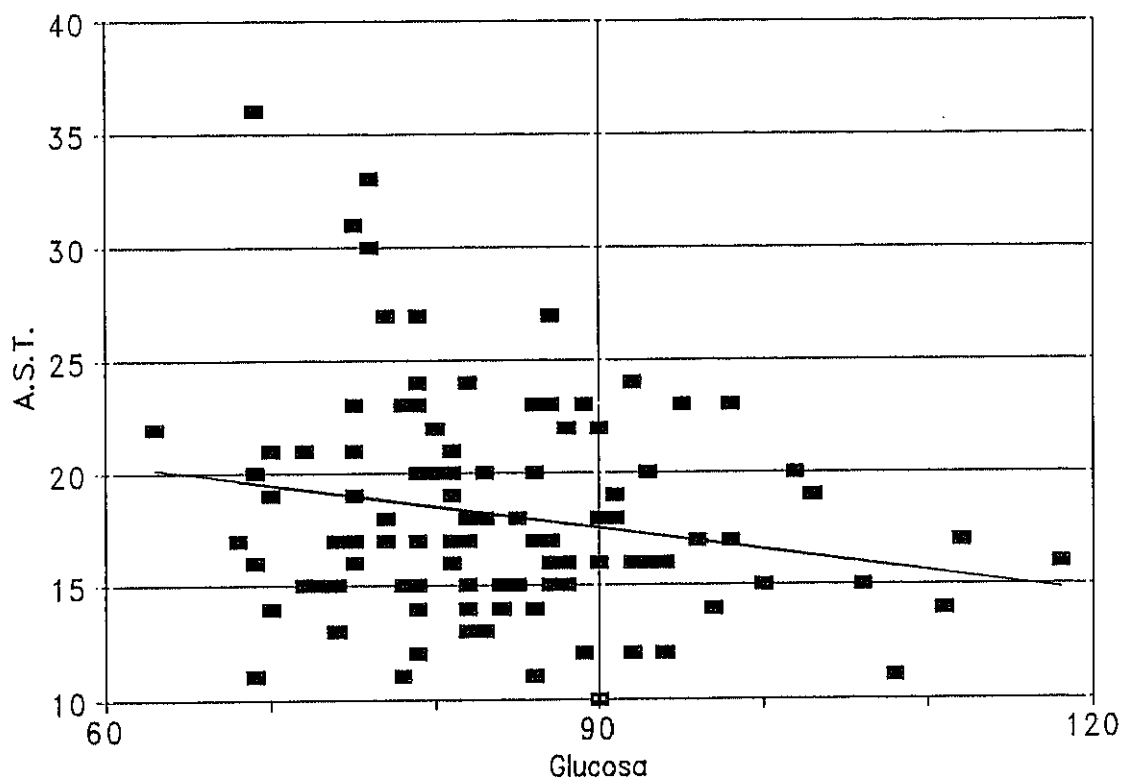


Figura 23. Recta de regresión para la pareja glucosa-AST

3.3 ESTUDIO COMPARATIVO

3.3.1 COMPARACIÓN CON UNA POBLACIÓN "SANA"

En epígrafes precedentes se ha tratado de encontrar algún signo distintivo de la población "enferma" estudiada. En este capítulo se va a comparar la analítica de esta población con la de una muestra de población "sana" a la que se llamará *población de referencia*.

Esta población de referencia está formada, como ya se ha dicho, por un conjunto de 104 *mujeres* entre 21 y 45 años que han sido sometidas a reconocimientos rutinarios de Medicina Preventiva en **Ibermutua**. Sus datos personales así como la analítica de esta población se recogieron en la Tabla II (ver 2.1.2) y se han estudiado en el epígrafe precedentes (3.2).

3.3.1.1 Curvas de distribución normal.

Como primera fase para iniciar un estudio comparativo de la analítica de la población enferma con la población sana, se han dibujado las correspondientes curvas de distribución de cada uno de los parámetros analíticos para superponer ambas.

Hay de indicar que, con esta comparación, se trataba de ver si había alguna variación *cualitativa* entre ambas curvas. Al no buscarse una comparación *cuantitativa* se ha prescindido de analizar la *representatividad* de estas curvas, dejando, por tanto, sin utilizar la *distribución t de «Student»* para la determinación de los intervalos de confianza ni la prueba de χ^2 (*chi-cuadrado*).

Para realizar esta representación, a partir de los correspondientes valores de μ (media) y σ (desviación típica) dados al final de la Tabla II (ver 2.1.2), se ha dibujado la curva de Gauss, calculada por la fórmula

$$Y = e^{-\frac{(X-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

en lugar de

$$Y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(X-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

al objeto de que el valor máximo de Y sea en ambas curvas la unidad.

AST (figura 24)

Se observa claramente que los rangos de normalidad están en todas las mujeres de referencia dentro de límites (0-40), mientras que en la población osteoporótica llegan a rangos de hasta 240. Esto quiere decir que la mayor parte de la población osteoporótica se encuentra fuera de los límites de referencia normales.

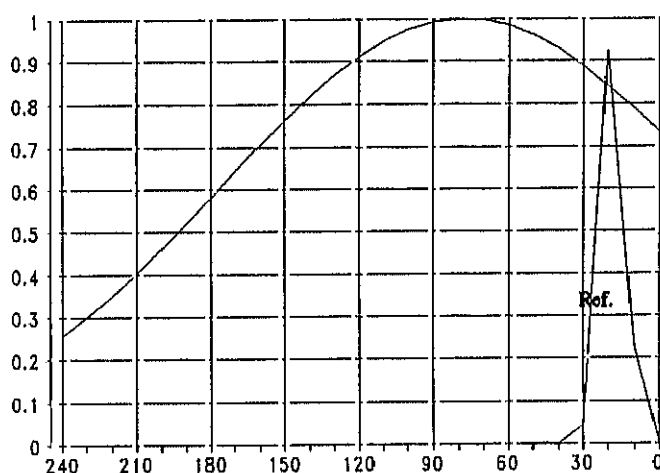


Figura 24. AST

Calcio (figura 25)

Aparecen curvas muy similares que se solapan. El 80 %, aproximadamente, de ambas curvas contienen valores comunes.

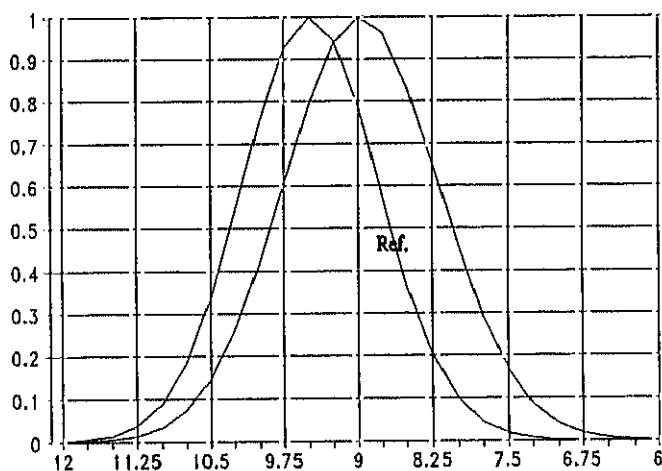


Figura 25. Calcio

En todo caso cabe

comentar que en la *población enferma* el contenido de calcio es inferior al que presenta la población de referencia. Este contenido *inferior* a los valores normales como se ha visto en 3.1.2.3 (ver Tabla XV) sólo representa un 18 % lo cual no es muy significativo.

Creatinina (figura 26)

La mayor parte de la población osteoporótica está desplazada hacia valores altos, como ocurría con la AST, mientras que en la población de referencia se encuentra en valores normales (0.5 a 1.3).

Indica la proteolisis, lo cual podría estar en relación con la

edad avanzada de esta población, o con patologías asociadas, como nefropatías tóxicas. Es significativa, porque coincide con que toda la población osteoporótica presenta destrucción celular.

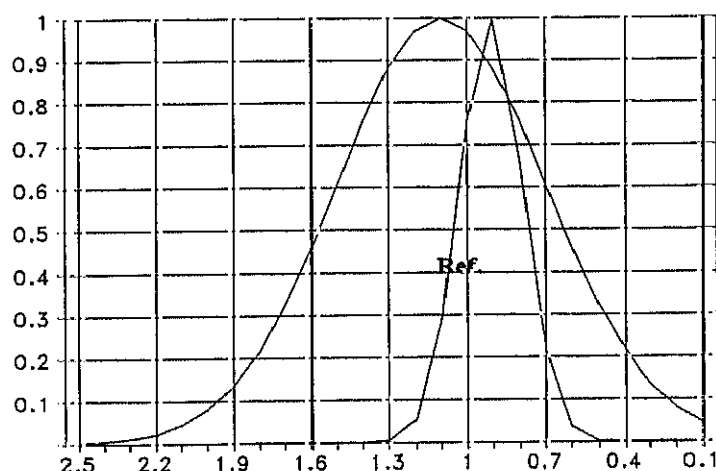


Figura 26. Creatinina

Fosfatasa alcalina (figura 27)

En la población osteoporótica, se encuentra desplazada en ambos sentidos, mientras que en la de referencia está dentro de valores normales.

No se ve ninguna diferencia esencial entre ambas curvas.

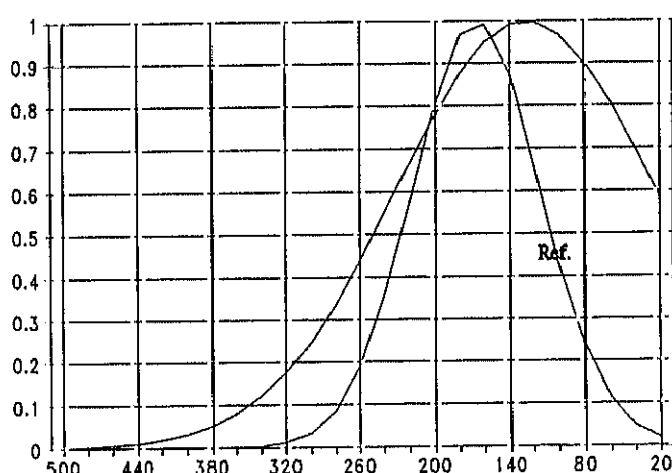


Figura 27. Fosfatasa alcalina

Fósforo (figura 28)

Las curvas son más o menos paralelas o quizás algo desplazada en la población osteoporótica, hacia límites bajos. Podrían hacerse las mismas consideraciones que se han hecho para el calcio aunque en este caso la parte común es más pequeña, apenas un 50 %.

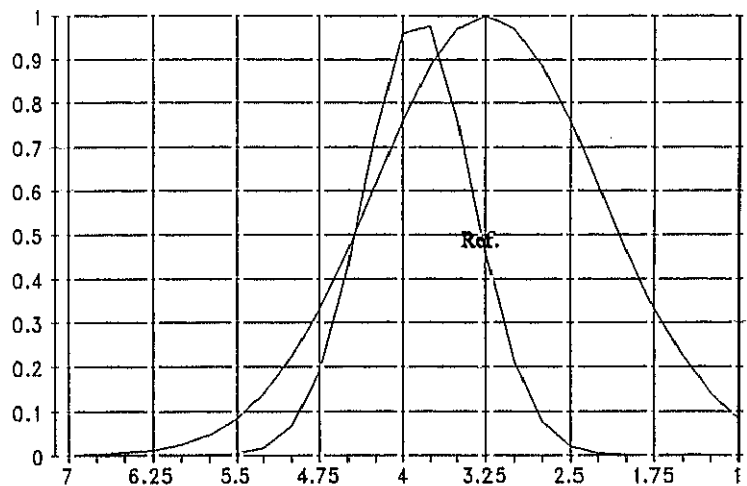


Figura 28. Fósforo

Glucosa (figura 29)

La gran mayoría de la población osteoporótica se encuentra absolutamente fuera de los límites normales, abarcando un rango entre 40 y más de 300.

Destaca la anchura de la curva de población enferma con la estrechez de la curva de población sana.

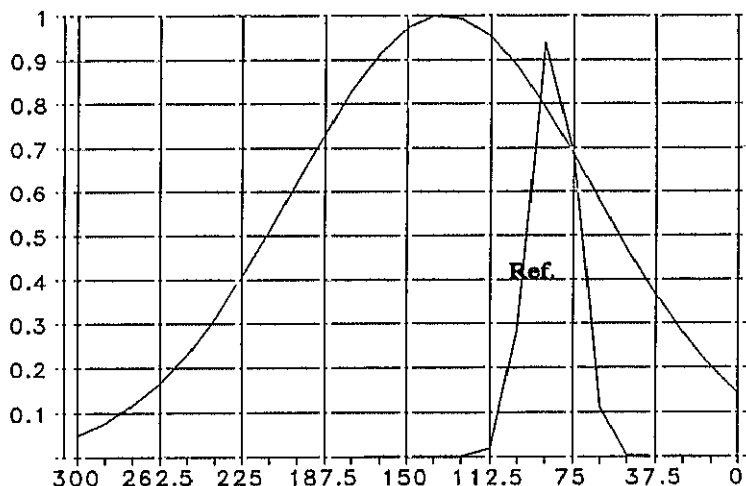


Figura 29. Glucosa

Hematíes (figura 30)

No se puede resaltar nada al ser la población osteoporótica de una edad media alta. El máximo de la curva de distribución está en el límite inferior de la población de referencia.

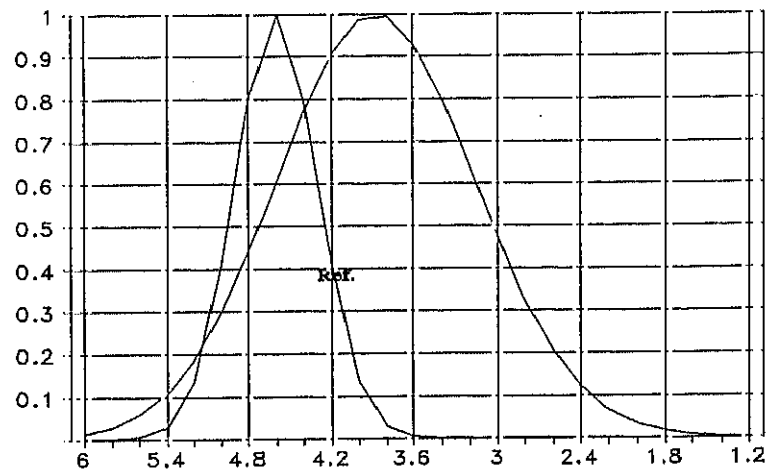


Figura 30. Hematíes

Hematocrito (Figura 31)

Igual que en los hematíes, el máximo está desplazado hacia valores bajos.

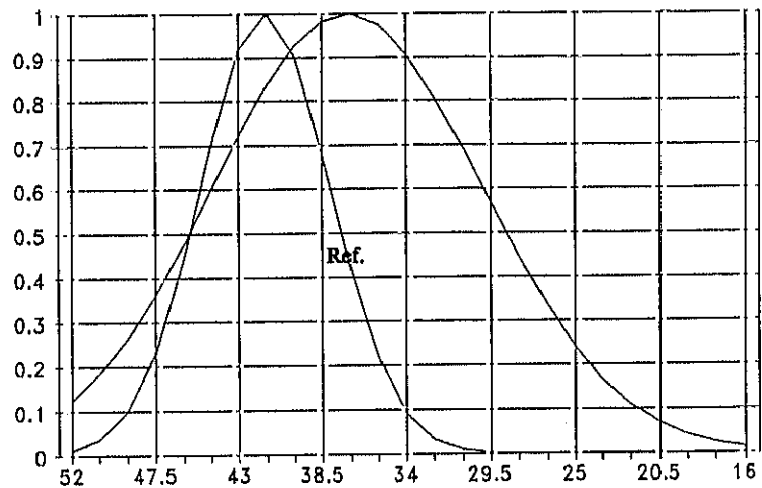


Figura 31. Hematocrito

Hemoglobina (Figura 32)

Igual que en los hematíes y hematocrito, el máximo está desplazado hacia valores bajos.

Leucocitos (Figura 33)

La variedad de procesos infecciosos e inflamatorios que presenta la población

osteoporótica, hacen descartar su estudio.

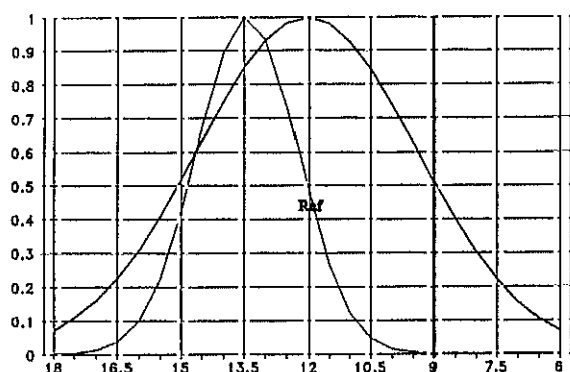


Figura 32. Hemoglobina

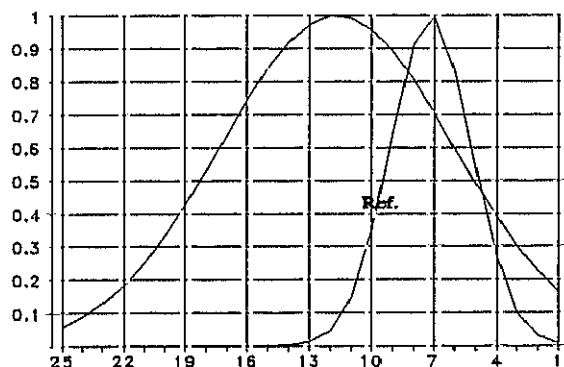


Figura 33. Leucocitos

Se observa, en general, que la población de referencia presenta una distribución más estrecha de valores que la población estudiada. El máximo de esta población se encuentra a la derecha o a la izquierda del de la población de referencia; esto era de prever, dado que la población de referencia, al ser una población en principio sana, todos sus valores analíticos tienen que estar agrupados dentro del margen de valores normales.

Por el contrario, la población enferma debe presentar una curva de distribución muy ancha y con el máximo en un punto diferente del punto medio de los valores normales. De todos modos cabe señalar aquí que las curvas de **AST, glucosa y fosfatasa alcalina**, presentan una anchura *excepcionalmente* grande, descartadas **hemoglobina** que concuerda con los procesos anémicos presentados en edades tardías y **leucocitos** al tratarse de población enferma afectada de procesos agudos en la mayor parte de los casos.

3.3.2. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS CON LAS RECTAS DE REGRESIÓN DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.

Cabe, finalmente, una última comparación entre la población enferma y la población sana de referencia. Se trata de *escoger* las diez parejas de parámetros analíticos

que, según se vió en 3.1.1, presentaban (aparte del trio hemoglobina-hematocrito-hematies) menor coeficiente de determinación, r^2 , que como es sabido (ver 2.2.5) es una medida del índice de correlación:

Calcio/A.S.T.
Fósforo/Creatinina
Leucocitos/Fosf. alcalina
Hematies/Calcio
Fosf. alcalina/A.S.T.
Leucocitos/Hematocrito
Hematocrito/Glucosa
Leucocitos/Fósforo
Glucosa/A.S.T.
Hematocrito/Calcio

En un sistema de coordenadas se representarán los puntos de cada una de estas parejas de parámetros (de población sana o enferma), junto con la correspondiente *recta de regresión de la población sana*:

$$Y = A + BX$$

donde los coeficientes A y B se encuentran en la Tabla XVII (ver 3.1.1). En esta tabla A es lo que se denomina *constante* y B *coeficiente de X*.

Utilizando este sistema de representación, en la mayor parte de los casos ocurre que la gráfica correspondiente a los puntos de población de referencia (por ejemplo figura 34) y los de la población enferma (figura 35) se sitúan a ambos lados de la recta.

Sin embargo, hay tres parejas de parámetros:

Calcio - AST
Fosfatasa alcalina - AST
Glucosa - AST

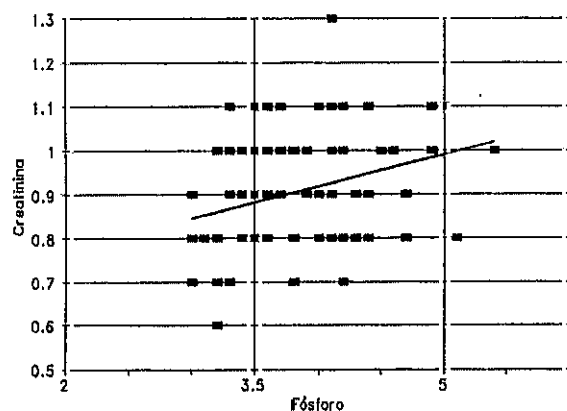


Figura 34. Parejas de parámetros de *población sana* sobre su recta de regresión.

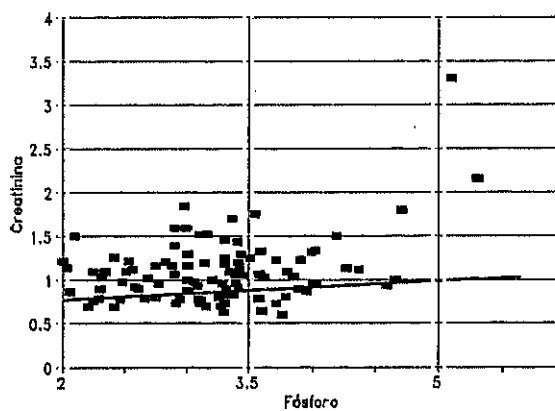


Figura 35. Parejas de parámetros de *población enferma* con recta de regresión de población sana.

en las que *sorprendentemente* las líneas de regresión caen por debajo de **todos los puntos**, lo que hace *sospechar* que estas tres rectas de regresión pueden estar relacionadas con la presencia de osteoporosis.

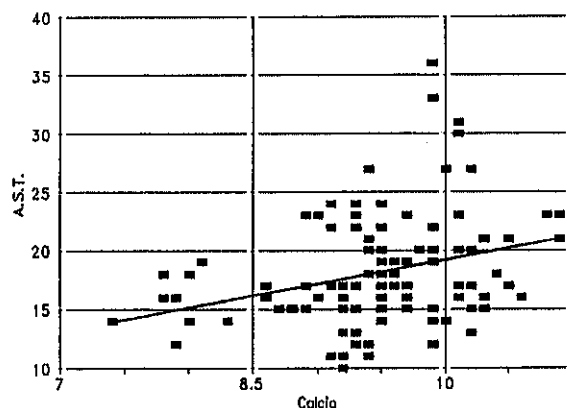


Figura 36. Parejas de parámetros de *población sana* sobre su recta de regresión.

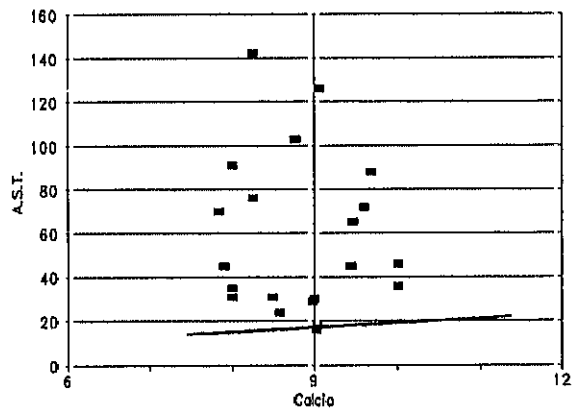


Figura 37. Parejas de parámetros de *población enferma* con recta de regresión de población sana.

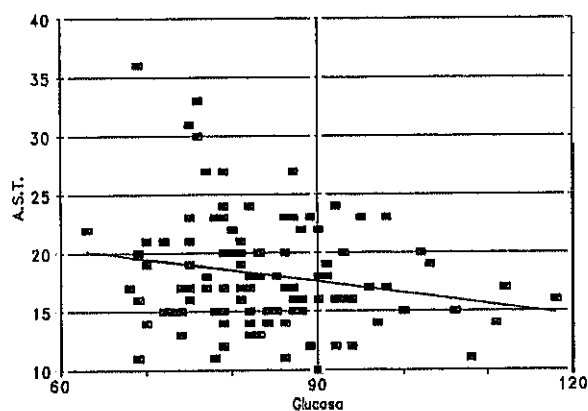


Figura 38. Parejas de parámetros de *población sana* sobre su recta de regresión.

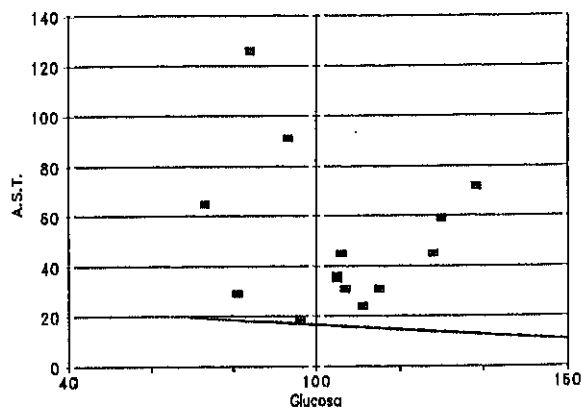


Figura 39. Parejas de parámetros de *población enferma* con recta de regresión de población sana.

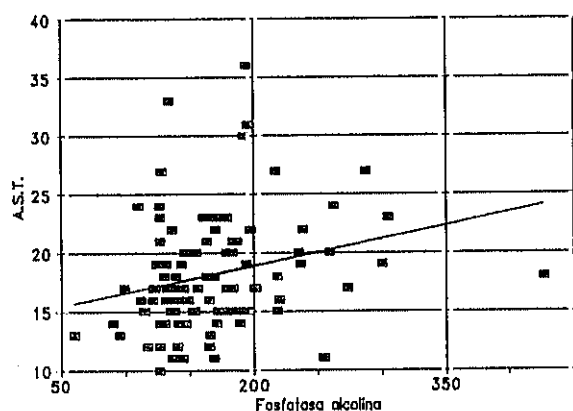


Figura 40. Parejas de parámetros de *población sana* sobre su recta de regresión.

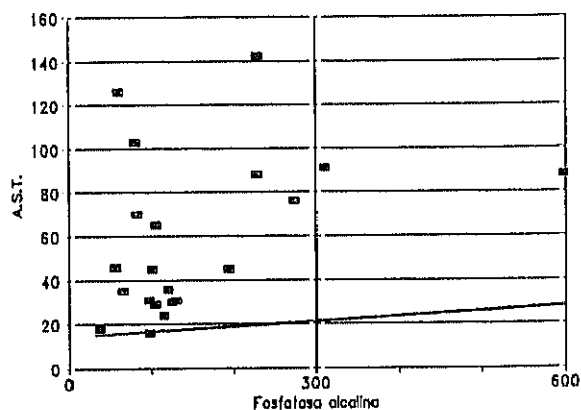


Figura 41. Parejas de parámetros de *población enferma* con recta de regresión de población sana.

La ecuación matemática de las tres rectas de regresión dibujadas son ⁽¹⁾:

En las figuras 36 y 37 ⁽²⁾

$$Y = -1 + 2X \quad [1]$$

⁽¹⁾ Los valores de A y B se han tomado de la Tabla XVII, redondeándolos.

⁽²⁾ Aunque aparentemente las rectas de las figuras 36 y 37 son distintas, ello es debido a la diferente escala a la que se han dibujado ambas figuras para conseguir que todos los puntos aparezcan en ellas. Igual ocurre con las parejas 38 y 39 y 40 y 41.

En las figuras 38 y 39:

$$Y = 26 - 0.1 X \quad [2]$$

En las figuras 40 y 41:

$$Y = 14 + 0.022 X \quad [3]$$

Estas ecuaciones matemáticas nos permiten expresar cuál es el significado de las tres figuras 37, 39 y 41.

La figura 37 se caracteriza porque **para todas las parejas de puntos AST-calcio el valor de AST es siempre mayor** que el contenido de calcio multiplicado por dos disminuido en 1 unidad. Por ejemplo, el enfermo 22 presenta la siguiente pareja de parámetros analíticos:

$$\text{Calcio} = 8.58 \quad \text{AST} = 29$$

El contenido de calcio multiplicado por 2 da 19, disminuido en 1 unidad da 18; el valor de AST (29) es superior a 17. Se cumple por tanto la condición que podríamos llamar **necesaria pero no suficiente para indicar que el enfermo es osteoporósico**.

Es claro que la condición no es suficiente porque, aproximadamente en el 50 % (exactamente el 45.19 %) de la población sana **también se cumple esta condición**.

La figura 39 se caracteriza porque **para todas las parejas de puntos AST-glucosa el valor de AST es siempre mayor** que 26 menos el contenido de glucosa dividido por diez (o multiplicado por 0.1). Por ejemplo, el mismo enfermo 22 presenta la siguiente pareja de parámetros analíticos:

$$\text{Glucosa} = 111 \quad \text{AST} = 29$$

El contenido de glucosa dividido por 10 da 11, que restado a 26 da 15; el valor de AST (29) es superior a 15. Se cumple por tanto la condición que podríamos llamar **necesaria**

pero no suficiente para indicar que el enfermo es osteoporósico.

La condición no es suficiente porque, también aproximadamente en el 50 % (exactamente el 43,27 %) de la población sana **también se cumple esta condición.**

Finalmente, la figura 41 se caracteriza porque **para todas las parejas de puntos AST-fosfatasa alcalina el valor de AST es siempre mayor que 14 más el contenido de fosfatasa alcalina dividido por 45 (o multiplicado por 0.022).** Por ejemplo, el mismo enfermo 22 presenta la siguiente pareja de parámetros analíticos:

$$\text{Fosfatasa alcalina} = 115 \quad \text{AST} = 29$$

El contenido de fosfatasa alcalina dividido por 45 da 2.5, que sumado a 14 da 16.5; el valor de AST (29) es superior a 16.5. Se cumple por tanto la condición que podríamos llamar **necesaria pero no suficiente para indicar que el enfermo es osteoporósico.**

La condición no es suficiente porque, también aproximadamente en el 50 % (exactamente el 64.42 %) de la población sana **también se cumple esta condición.**

Sin embargo, si se busca el número de mujeres en las que se cumple **simultáneamente** esta condición se encuentra que **sólo es del 0.96 %**. Se trata de una sola mujer, la señalada con el número 2.

El expediente médico de esta mujer reseña que presenta *dolores en las articulaciones*.

Ante este hecho, podríamos postular que la condición **suficiente** para poder admitir que un enfermo tienen altas probabilidades de ser osteoporótico, es que se cumplan **sumultáneamente** las tres condiciones **necesarias**.

Dado que en la práctica esta correlación puede ser de difícil aplicación en la consulta médica, con los anteriores razonamientos matemáticos se ha creado un **nomograma** que se recoge en la figura 42.

Su utilización es sumamente sencilla como puede verse en las figuras 43, 44, 45 y 46. Se trata de marcar los valores de *calcio*, *glucosa* y *fosfatasa alcalina* en las tres escalas situadas a la derecha de la figura y trasladadas paralelamente a sí mismos los tres puntos a la cuarta recta. Se marca el valor de *AST* en la escala de la izquierda y se unen con una recta este punto con los tres de la derecha, marcando los tres puntos de intersección con la recta oblicua. Si *los tres puntos* obtenidos *caen sobre el tramo grueso de la recta*, es probable que el enfermo correspondiente sea *osteoporósico*. Por el contrario si *los tres puntos* caen sobre la recta de puntos es probable que no lo sea.

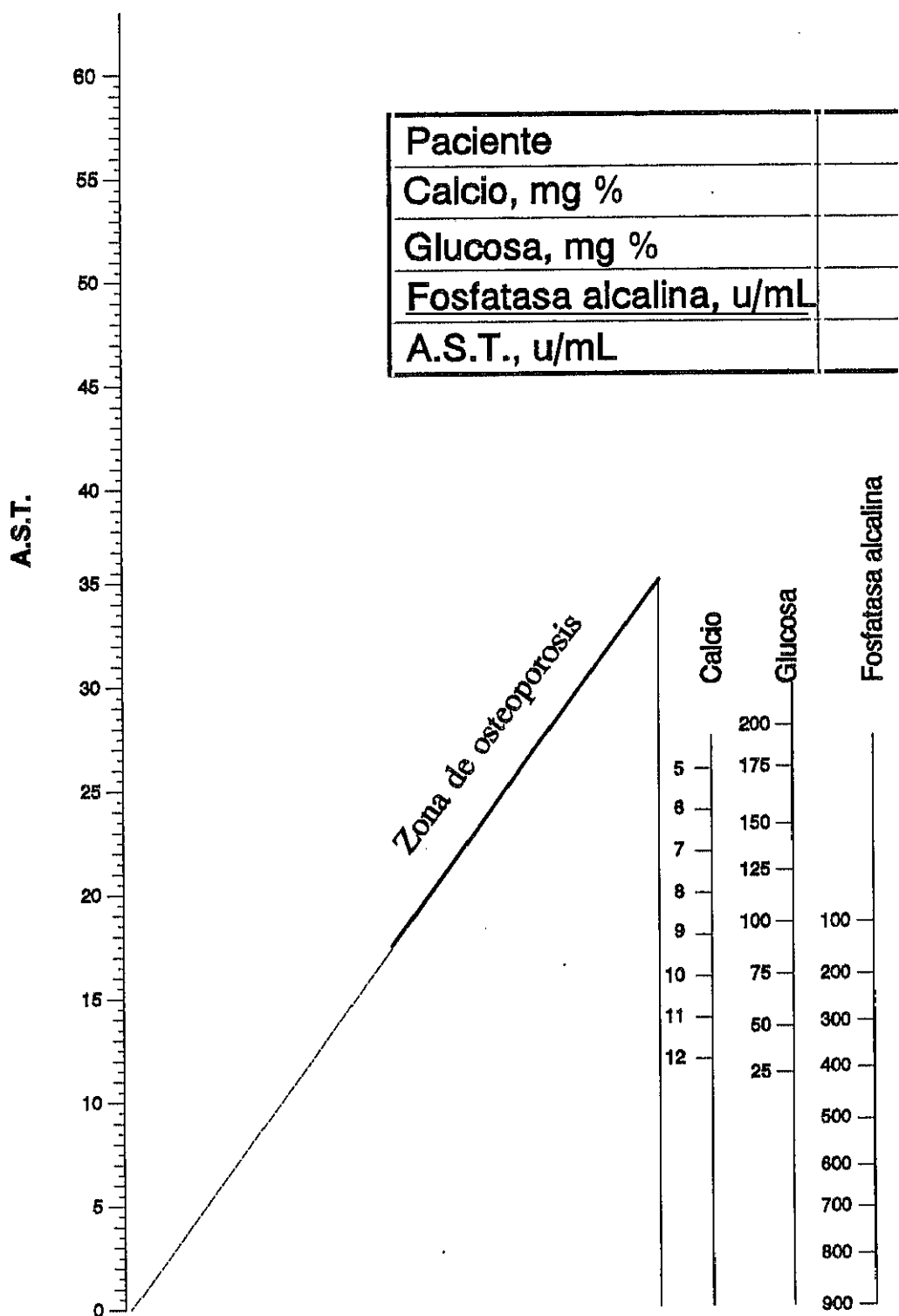


Figura 42. Nomograma para determinar la posibilidad de osteoporosis.

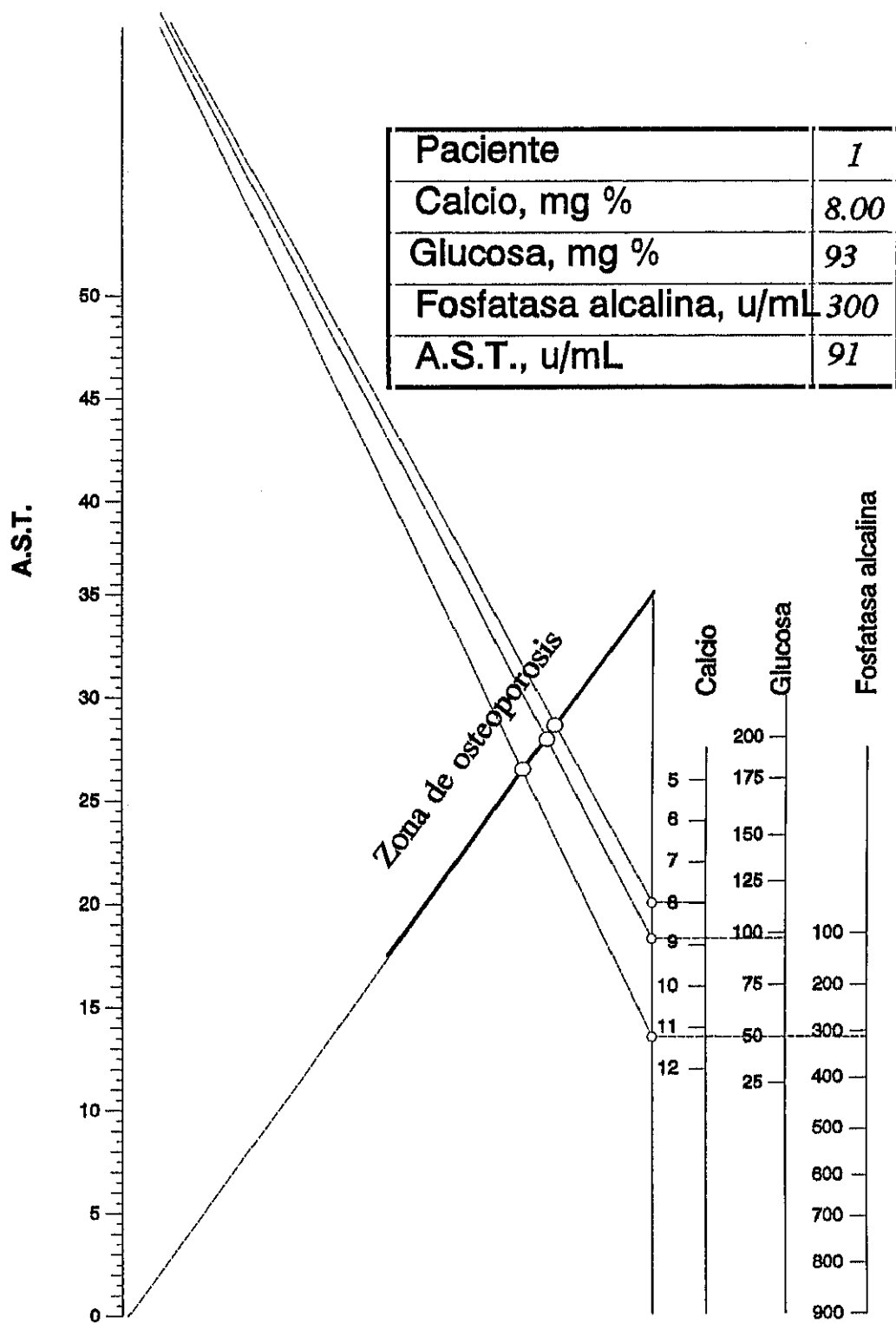


Figura 43. Individuo claramente osteoporósico

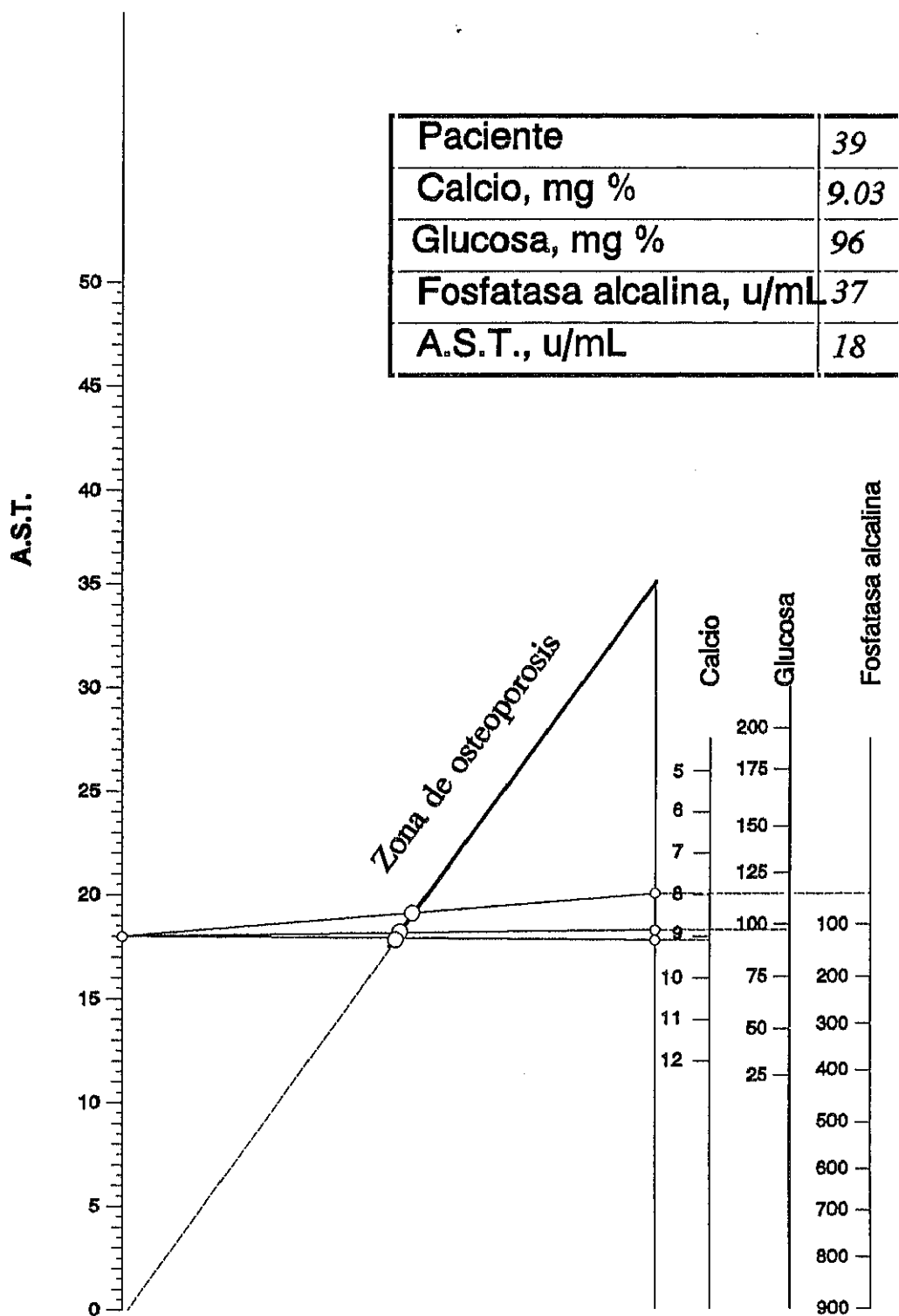


Figura 44. Individuo posiblemente osteoporósico

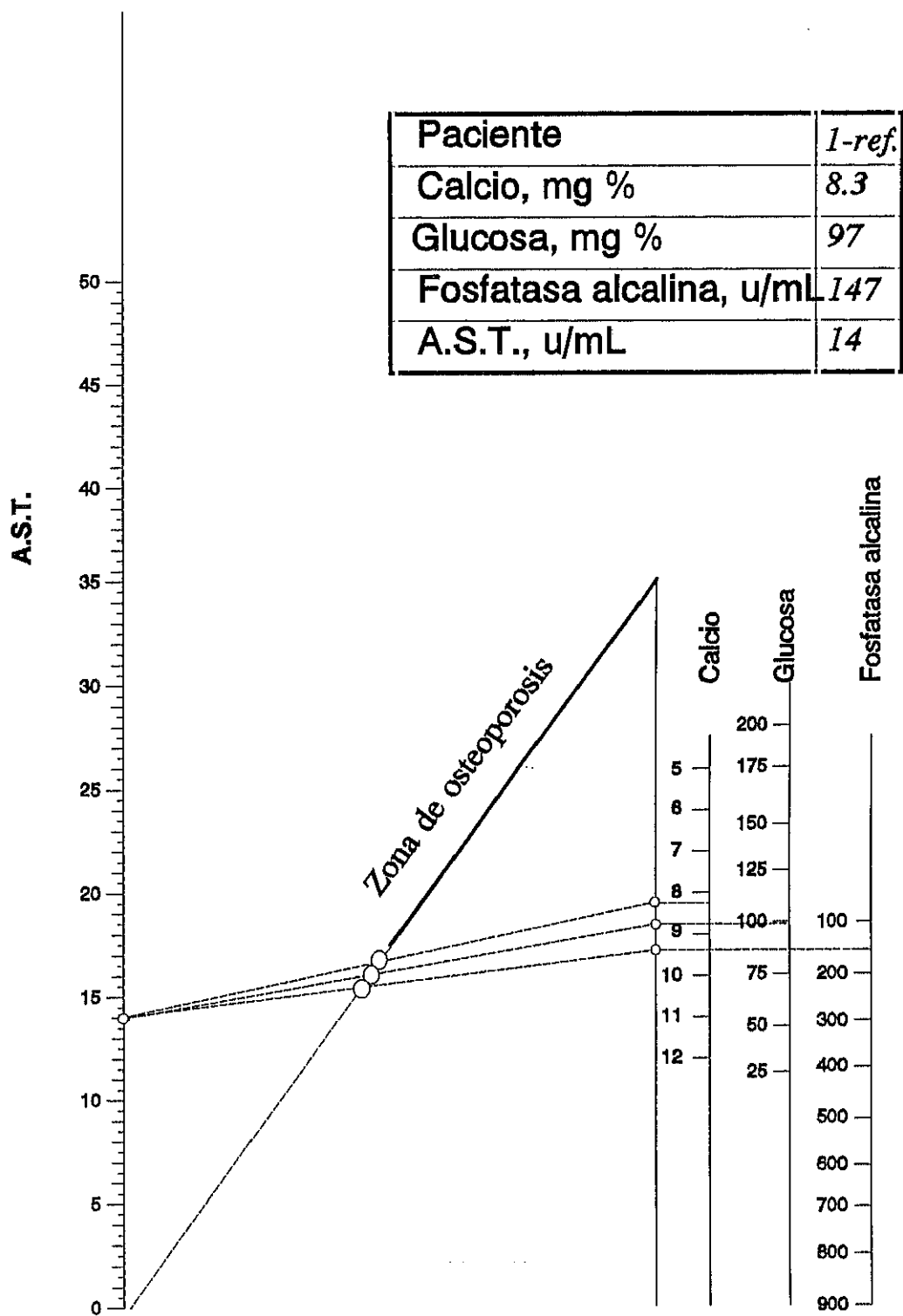


Figura 45. Individuo claramente sano

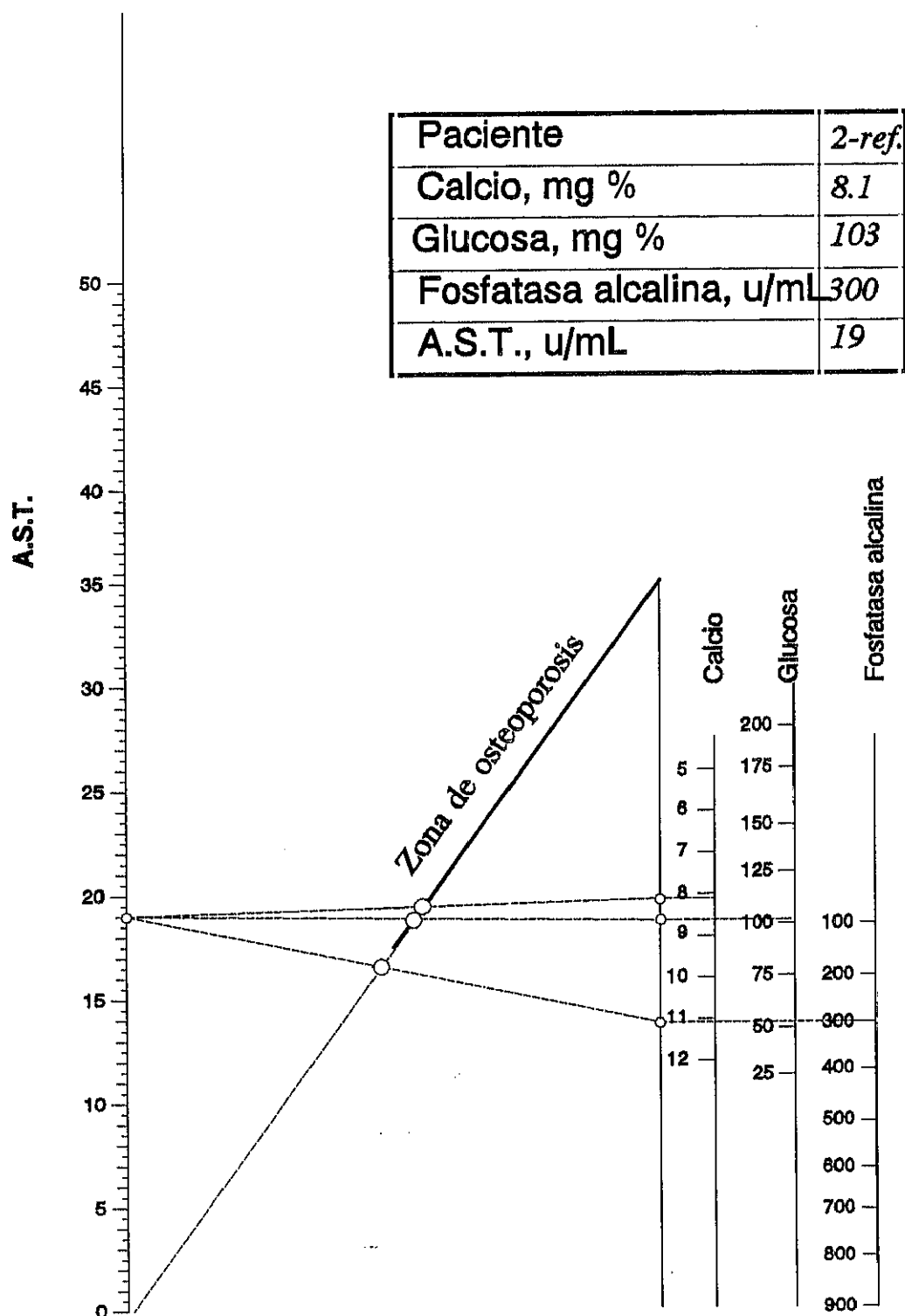


Figura 46. Individuo sano pero con tendencia a osteoporósico

3.3.3 CONSTRUCCIÓN DEL NOMOGRAMA

La nomografía proporciona un medio de resolver gráficamente ecuaciones y su principal ventaja está en su rapidez, simplicidad y, en cierto modo, precisión. Aunque actualmente, en la era de los ordenadores, este sistema de resolver ecuaciones ha perdido muchas de sus ventajas (especialmente la de precisión), hasta hace relativamente poco tiempo, era un instrumento casi imprescindible en la tecnología; de ahí la abundante bibliografía al respecto. En este sentido no podemos dejar de citar un libro ya clásico sobre el tema: "A First Course of Nomography" de Brodetsky, editado en 1920 por G. Bell en Londres. En esta ocasión, concretamente, se utiliza el nomograma por su segunda ventaja: la simplicidad.

Matemáticamente, en este caso se trata de resolver tres desigualdades simultáneamente:

$$Y > A_1 + B_1X$$

$$Y > A_2 + B_2X$$

$$Y > A_3 + B_3X$$

Para ello se definen, para cada desigualdad, dos variables Y' (que se denomina $Y_{equiv.}$):

$$Y' = A + BX$$

y otra Z definida por el cociente

$$Z = Y/Y'$$

El nomograma que a construir constará de dos gráficos: un que permita calcular Y' en función de X y otro que permita calcular Z en función de Y e Y' .

El primer gráfico consistirá simplemente en una recta en la que a la izquierda se dibuja a escala uniforme los diferentes valores de Y' y a la derecha los correspondientes

valores de X. En la Tabla XVIII se dan los valores correspondientes de Y' y X para las tres ecuaciones que se consideran:

$$Y' = -1 + 2X \qquad [1]$$

$$Y' = 26 - 0.1 X \qquad [2]$$

$$Y' = 14 + 0.022 X \qquad [3]$$

TABLA XVIII

Valores de Y' para diferentes valores de X

Calcio	AST _{est}	F. alc.	AST _{est}	Glucosa	AST _{est}
5	9.103164	100	16.60828	25	23.80731
6	11.12094	200	18.89855	50	21.39774
7	13.13872	300	21.18883	75	18.98816
8	15.1565	400	23.4791	100	16.57859
9	17.17427	500	25.76938	125	14.16901
10	19.19205	600	28.05965	150	11.75944
11	21.20983	700	30.34993	175	9.34986
12	23.22761	800	32.6402	200	6.940285
13	25.24538	900	34.93048	225	4.53071

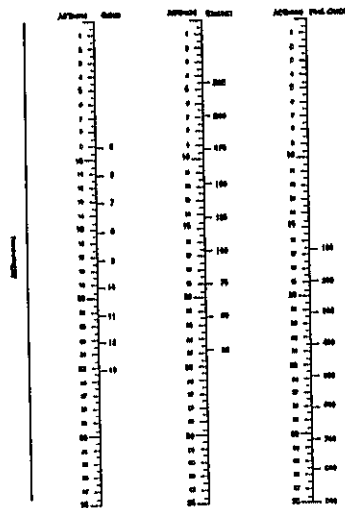


Figura 47. Gráfico Y' = A + BX

En la figura 47 se muestra el gráfico correspondiente.

El segundo gráfico a construir será aquel que permita determinar el valor de Z. Este es un gráfico de los denominados de tipo B formados por dos rectas paralelas, y e y' a escala uniforme pero en direcciones opuestas y una recta en diagonal uniendo los *ceros* de las dos rectas anteriores. En esta recta z, se dibuja una escala *no uniforme*, a partir de diversas parejas de valores de Y e Y'.

En la figura 48 se muestra el gráfico correspondiente en el que se han marcado diferentes valores de Z; así el valor de Z=1 resulta de unir, por ejemplo Y=20 e Y'=20, el valor Z=2 de unir Y=20 e Y'=10,

y así sucesivamente.

Como en este caso no interesa más que el valor $Z=1$, es fácil ver que el punto correspondiente está en el centro de la recta. Los valores de $Z > 1$ están en la parte superior de la recta (línea gruesa) y los valores de $Z < 1$ en la parte inferior (línea fina).

El nomograma completo, tal como se muestra en la figura 49 es el que resulta de unir ambas gráficas.

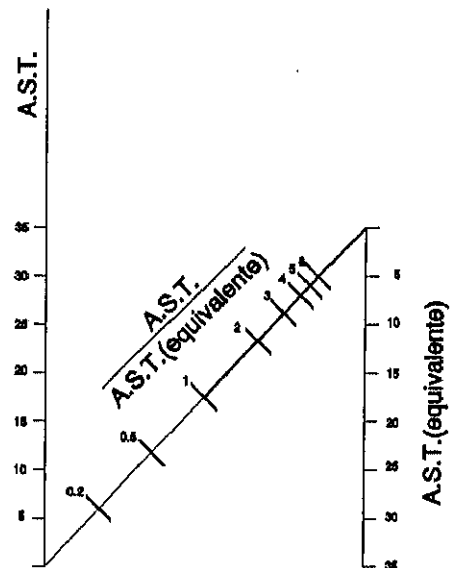


Figura 48. Gráfico $Z=Y/Y'$

3.4 CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL

3.4 CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL EN LA POBLACIÓN ENFERMA

En las tablas XIX y XX se dan los individuos de la población enferma que beben y/o fuman.

TABLA XIX

Relación de hombres enfermos que fuman y/o beben

Nº	Fuman	Beben	Nº	Fuman	Beben	nº	Fuman	Beben
1	x		70		x	142	x	x
15	x	x	75	x	x	155	x	x
24	x		76		x	164	x	x
26	x	x	82	x	x	170	x	x
28	x		89	x	x	171		x
32	x		91	x	x	172	x	
40	x	x	92	x		180	x	x
46	x	x	93	x	x	183	x	x
47	x	x	95	x	x	188		x
59	x	x	98	x	x	192	x	x
60		x	109	x	x	193	x	x
63	x	x	124		x	194		x
65	x	x	133	x	x	204	x	x

TABLA XXI

Relación de mujeres enfermas que fuman y/o beben

Nº	Fuman	Beben	Nº	Fuman	Beben	nº	Fuman	Beben
2	x		84	x	x	120	x	
12	x	x	85	x		125	x	
21	x		100	x		169		x
32	x		111	x		173	x	
39	x	x						

3.4.1 EN HOMBRES

De los 53 hombres que componen la población enferma 39 de ellos beben y/o fuman,

lo que representa un 75 % de esta población que a su vez se distribuye de la siguiente manera:

Sólo beben	6	Representan un	13 %
Sólo fuman	5	Representan un	9 %
Beben y fuman	25	Representan un	47 %

Dado que en el grupo de hombres que solamente fuman o beben representan un tanto por ciento muy pequeño (inferior al 30 %) no puede considerarse como representativa. Por ello se ha escogido el grupo de aquellos que fuman y beben que representan un 47 % de la población.

Por lo que respecta a enfermedades anteriores y actuales, la Tabla VI y VIII mostraban el orden de frecuencia referido al total de la población. Para los hombres fumadores y bebedores, la enfermedades del **sistema osteomioarticular** y del **sistema circulatorio** han cedido los primeros puestos a enfermedades del **aparato respiratorio** y del **aparato digestivo**.

3.4.1 EN MUJERES.

De las 157 mujeres que componen la población enferma sólo 17 de ellas beben y/o fuman, lo que representa menos de un 11 % de esta población que a su vez se distribuye de la siguiente manera:

Sólo beben	1	Representan un	<1 %
Sólo fuman	9	Representan un	6 %
Beben y fuman	3	Representan un	2 %

A diferencia del grupo de hombres, las mujeres bebedoras y/o fumadoras constituyen un grupo muy restringido. Por esta razón se han incluido todas en un mismo grupo.

La comparación de las enfermedades anteriores y la actuales indican que los grupos

de enfermedades del sistema osteomioarticular y del sistema circulatorio siguen manteniendo los primeros puestos subiendo al segundo lugar las enfermedades del aparato respiratorio y del aparato digestivo.

3.4.2 COMPARACIÓN CON LA ANALÍTICA DE LA POBLACIÓN ENFERMA

Esta comparación se va a referir únicamente a los parámetros que se han mostrado como significativos:

3.4.2.1 Hemoglobina

En hombres se han encontrado valores inferiores a los normales

<u>En la población total</u>	<u>En fumadores y bebedores</u>
47 %	20 %

En mujeres se han encontrado valores inferiores a los normales

<u>En la población total</u>	<u>En fumadores y bebedores</u>
54 %	43 %

3.4.2.2 Leucocitos

En hombres se han encontrado valores superiores a los normales:

<u>En la población total</u>	<u>En fumadores y bebedores</u>
47 %	20 %

En mujeres se han encontrado valores superiores a los normales

En la población total

50 %

En fumadores y bebedores

67 %

3.4.2.3 Hematocrito

En hombres y mujeres se han encontrado valores inferiores a los normales:

En la población total

48 %

En fumadores y bebedores

67 %

3.4.2.4 Velocidad de sedimentación

En hombres y mujeres se han encontrado valores superiores a los normales:

En la población total

66 %

En fumadores y bebedores

64 %

3.4.2.5 Glucosa

En hombres y mujeres se han encontrado valores superiores a los normales:

En la población total

40 %

En fumadores y bebedores

27 %

3.4.2.6 Urea

En hombres y mujeres se han encontrado valores superiores a los normales:

En la población total

89 %

En fumadores y bebedores

100 %

3.4.2.7 Aspartato aminotransferasa (AST)

En hombres y mujeres se han encontrado valores superiores a los normales:

<u>En la población total</u>	<u>En fumadores y bebedores</u>
60 %	60 %

3.4.2.8 Alanina aminotransferasa (ALT)

En hombres y mujeres se han encontrado valores superiores a los normales:

<u>En la población total</u>	<u>En fumadores y bebedores</u>
85 %	50 %

Dada la pequeña cantidad de valores disponibles *no se consideran representativas las diferencias.*

3.4.3 EFECTO EN EL NOMOGRAMA CGFA (CALCIO-GLUCOS-F. ALC.-AST).

Se han calculado los valores medios en la población de los cuatro parámetros que se introducen en el nomograma CGGA tanto para toda la población como para la población que fuma y la que bebe:

	Total	Bebe	Fuma
Calcio	9.00	8.96	9.1
Glucosa	130.0	113.1	119.1
Fosfatasa alcalina	134.6	156.9	190.4
A.S.T.	74	53.2	62.7

En la figura 49 se han emglobado dentro de una elipse con diferente rayado los tres

puntos representativos de cada muestra de población. Como puede verse tanto el beber como el fumar alejan la elipse del punto límite (paso de línea de puntos a línea gruesa), lo que indica que ambos casos son contraproducentes pero el efecto de beber parece más contraproducente que el fumar.

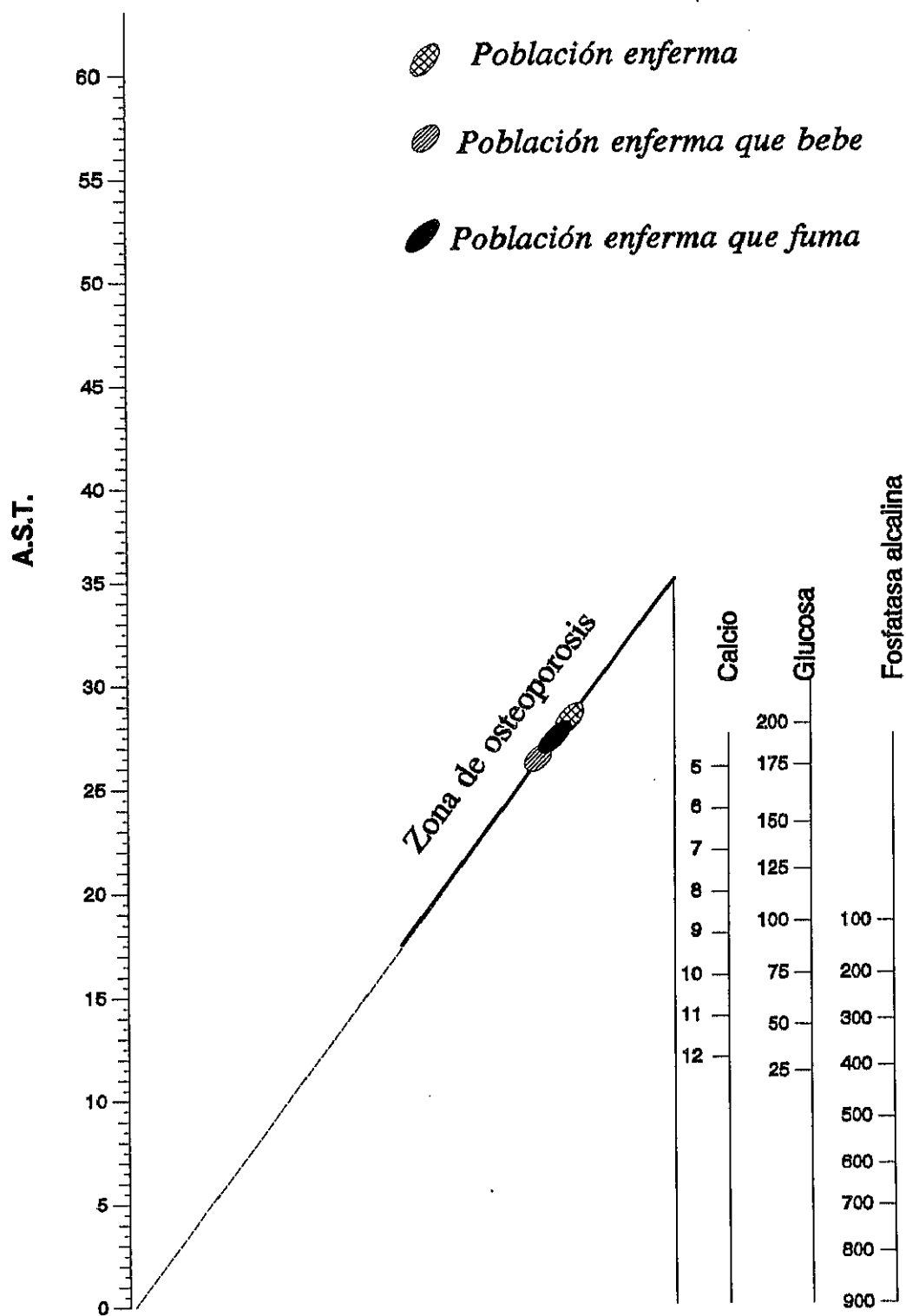


Figura 49. Efecto de beber y fumar en la población enferma

4. DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

La densidad aparente radiológica está influida por distintas circunstancias como la obesidad, la intensidad y penetración del rayo, la calidad de la placa y la técnica de revelado. Las fracturas vertebrales con afectación anterior, o vértebras en cuña son las más frecuentes pero de escaso componente doloroso y funcional. Se ha venido considerando que una disminución de altura anterior, media o uniforme es debida a un accidente fractuario cuando alcanza como mínimo el 15 por ciento de la altura total de la vértebra; sin embargo, este criterio, según Smith-Bindman y col. [311], puede dar lugar a falsos positivos. Por ello, en el seguimiento de la osteoporosis, se tiende a considerar que ha aparecido una nueva fractura cuando disminuye en más del 20 por ciento; *ése es el criterio que se ha seguido en el estudio radiológico.*

Melton [217], estima que la osteoporosis se asocia con más del noventa por ciento de las fracturas de fémur sin que, según Kiel y col. [179], la menopausia sea más precoz en estas pacientes que en las que no la sufrieron. *En el presente estudio se han presentado 24 casos de fracturas en mujeres* en algún momento a lo largo de sus ingresos, siendo todas ellas menopáusicas, lo que supone una incidencia de tan sólo el 16,5 por ciento (Tablas III y IX).

En contraste con el aumento lineal de la incidencia de fracturas vertebrales, los de cuello de fémur aumentan de forma logarítmica con la edad. En la población de este estudio *las edades de presentación de las fracturas de cuello de fémur* estaban entre los 67 y 90 años para las mujeres y entre los 74 y 99 años para los hombres, lo que parece ajustarse a los citados estudios de Melton y Kiel [179,217].

Daniell [64], ha señalado que el hábito tabáquico disminuye la densidad mineral ósea y facilita la aparición de fracturas, lo que coincide con su estudio: dos terceras partes de una serie que estudió eran grandes fumadoras, mientras que sólo las dos quintas partes lo eran en la población control; este valor, sin embargo, no era significativo si eran obesas, según MacMahon y col. [202], lo que parece indicar que la obesidad es un factor protector de la osteoporosis. *En la población osteopórotica enferma estudiada en la presente Tesis*, sin embargo, fumaban sólo diez pacientes, que supone el 6 por ciento (Tabla XIX en 3.4.1);

mientras que, en la población control (Tabla XX, ver 3.4.2), fumaban 50, lo que alcanza el 48 por ciento. Jensen y col. [163], han sugerido que el mayor riesgo en las fumadoras, se debe a un aumento del metabolismo hepático de los estrógenos y se ha asociado a la menopausia precoz, aunque esto, según Hansen y col. [136], no tiene efecto, al igual que el alcohol y los contraceptivos, sobre la velocidad de pérdida ósea postmenopáusica.

Spencer *et al.* [314] indican que el alcohol regularmente ingerido de una manera excesiva, produce una mala absorción del calcio, con aumento de la resorción ósea y disminución de la masa ósea. Sin embargo, *en la población enferma de este estudio había 14 mujeres bebedoras, pero tan solo 5 lo hacían de manera excesiva, y sus calcemias y fosfatemias eran normales* (Tabla XV, ver 3.1.2.3).

En un estudio clásico llevado a cabo con pacientes asmáticos corticodependientes por Adinoff y col. [2], se observaron fracturas osteoporóticas en el 42 por ciento, y Dykmann y col. [92], las observaron en el 32 por ciento en enfermedades reumáticas tratadas con prednisona. El efecto osteopenizante de los corticoides es más manifiesto en zonas con alto contenido de hueso trabecular como vértebras, poniéndose de manifiesto por la mayor incidencia de fracturas a esos niveles 122 casos de fractura vertebral frente a 31 casos de fractura de cuello de fémur (Tabla IX, ver 3.1.1), coincidiendo en este punto con autores como Dykmann [92], aunque evidencias recientes indican que también aumenta la fragilidad de hueso cortical (Ortoft y Oxlund [247]), no siendo uniforme la pérdida ósea a lo largo de todo el tratamiento, sino que es mayor en las primeras semanas (LoCascio y col. [193], Rickers y col. [179]) y su administración a días alternos no previene la pérdida ósea [121]; *puntos estos que no ha sido posible corroborar aquí*, al ser éste un estudio retrospectivo.

En cualquier caso, estudios más recientes Manning y col. [204], parecen probar en pacientes con Cushing, que posteriormente curaron, que la osteoporosis inducida por glucocorticoides es reversible tras la supresión de estos.

La mayor parte de los datos apuntan a que la osteoporosis en la diabetes mellitus es de bajo remodelado, consecuencia de una acción directa del déficit de insulina sobre el reclutamiento y función de los osteoclastos (McNair [216]): los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente presentan una excreción urinaria aumentada de calcio, fósforo y magnesio y una concentración sérica disminuida de calcio y magnesio, siendo normales o

altas las concentraciones plasmáticas de fosfatos, excepto en las diabetes mellitus mal controladas y cetoacidosis en que disminuyen, posiblemente en relación al aumento de la fosfaturia que acompaña a la glucosuria. En la presente Tesis, se ha podido comprobar que *los niveles de calcio plasmático eran normales* en todos los casos; los de fósforo también eran normales en todos los casos menos en 5 de ellos que correspondían efectivamente a personas de edad avanzada que posiblemente no controlaran bien su diabetes.

La disminución de contenido mineral óseo es significativa en la muñeca de ambos sexos, pero en la columna sólo en la mujer. La disminución de la densidad mineral ósea más significativa de la mujer es, Auwerx y col. [18], en el radio. En la revisión de McNair de 1988 [216], se observó una prevalencia de fracturas doble de la esperada. Existen numerosos estudios que indican que la diabetes mellitus insulín dependiente produce una disminución de masa ósea trabecular y cortical [216,295,304], aunque Albanese y col. [4], no encuentran diferencias significativas respecto a los controles. En *el presente estudio también se han encontrado 9 fracturas vertebrales y 2 fracturas de fémur en una población de 23 pacientes*, a pesar de que en 7 de los casos, coincidían en diagnóstico con una bronconeumopatía crónica en tratamiento, y 5 de los casos en tratamiento con corticoides, que son factores que deberían hacer aumentar dicha incidencia.

Hay evidencias de que la bronquitis crónica obstructiva y asma bronquial se acompañan de alteraciones metabólicas óseas que conducen a la osteoporosis. Su riesgo fundamental radica en el tratamiento con glucocorticoides; así los tratados con corticoides por vía oral o parenteral presentan una disminución de la densidad mineral ósea respecto a los no tratados tanto en la bronconeumopatía crónica obstructiva (Prate y col. [263]) como en el asma (Audran y col. [17]). *Los casos del estudio actual*, aún siendo todos osteoporóticos, efectivamente *presentan una mayor rarefacción trabecular en aquellos casos*, tanto hombres como mujeres, *que han sido tratados con corticoides por cualquier vía*.

En otro estudio (Luengo y col. [196]) se muestra que la administración de un promedio de 8 mg de prednisona durante ocho años en asmáticos se acompañaba de la aparición de fracturas en el 20 por ciento de los casos. *En la presente Tesis se presentaron 23 casos de mujeres con bronquitis obstructiva* (tratadas 12 de ellas con corticoides) y 15 *con asma* (Tabla III, ver 3.1.1), dándose coincidencia de ambos procesos en 9 de las pacientes. Se presentaron un *34 por ciento de fracturas en las bronquitis*, mientras que *en los procesos*

de asma sin bronquitis asociada ascendieron al 75 por ciento. En los hombres, en los que se presentan con más frecuencia los procesos bronquiales en general, se presentaron en este estudio un índice de fracturas del 77,5 por ciento para las bronquitis obstructivas y ningún caso para los procesos asmáticos (Tabla XXI). Se coincide, por tanto, con Luengo [196], en el alto índice de presentación de fracturas en los procesos pulmonares tratados con corticoides.

TABLA XXI

Métodos de diagnóstico y tratamiento del Asma, EPOC y Diabetes Mellitus

		Asma	EPOC	Diabetes
Diagnóstico	Densitometría	0	1	0
	Aplastamiento	3	32	9
Tratamiento	Corticoides	2	30	6
	Calcio	1	11	5
	Calcitonina	1	15	5

Actualmente la bronconeumopatía puede tratarse con corticoides inhalados, que a dosis bajas no disminuyen la densidad mineral ósea lumbar (Hens y Böhning [147]) y sin embargo, previamente Reid [270] si había encontrado disminución de la masa ósea en estos pacientes, quizás por el uso concomitante de otras medicaciones como la teofilina, que experimentalmente disminuye el calcio corporal total y aumentan la calciuria (Fortenbery, McDermott y Duncan [108]). Sin embargo, en esta Tesis, al *estudiar el número total de pacientes con bronconeumopatías*, tratadas o no con *corticoides sistémicos*, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos; ya que el 63 por ciento de la población general y el 38 por ciento de la población femenina, en particular, habían sido tratados con corticoides sin que tuvieran una mayor incidencia de fracturas (Tabla XXI) respecto a los tratados por otros medios, tal y como observaron Riancho y col.[277]. En ausencia de tratamientos con glucocorticoides sistémicos en la presente serie, los niveles de calcio, fósforo e hidroxiprolina son comparables a los grupos sanos (Tabla XVI, ver 3.1.2.3) coincidiendo también con los resultados obtenidos por Riancho y cols [277].

En los últimos años se está haciendo un esfuerzo por racionalizar el uso de la densitometría, habiendo sido propuestas por el *Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation* de los Estados Unidos cuatro indicaciones que son: a) la deficiencia estrogénica, b) anormalidades vertebrales y osteopenia radiográfica, c) glucocorticoterapia prolongada y d) hiperparatiroidismo asintomático primario, pero a juicio de Riancho y col. [290] no se cubren todas las posibilidades. En esta Tesis, a pesar de que se habían estudiado a 17 pacientes en la Unidad de Osteopatías (Tabla XXII), tan sólo 9 de ellas tenían confirmación densitométrica, más otro caso que no fue estudiado en esta Unidad, a la que si se le realizó una densitometría (Tabla XXIII), tanto en fases iniciales como de evolución de tratamiento, que es una de las tres indicaciones del *Consensus Development Conference*, celebrada en Copenhage en 1990, así como los asintomáticos postmenopaúsicos y los sintomáticos de los cuales sólo un caso fue tratado en el servicio de medicina interna para monitorización postratamiento con calcitonina y corticoides sistémicos. De modo complementario, a tres de los pacientes se le realizó una resonancia magnética (Tabla XXIII), a uno de ellos un TAC, dos tomografías y cuatro gammagrafías.

TABLA XXII

Relación de pacientes tratados en la Unidad de Osteopatías

14	59	143	170
16	60	151	188
36	78	154	
40	88	159	
51	132	161	

Marcinowska-Suchowierska y col. [205], que han estudiado el comportamiento de los marcadores bioquímicos en la osteoporosis, no encuentran relación entre éstos y los valores radiológicos vertebrales, mientras que Resch [274] si encuentra una correlación positiva al relacionarla con la hidroxiprolina.

La creatinina deriva de la interconversión no enzimática en el músculo esquelético de la creatina. La concentración plasmática de creatinina es sumamente estable en individuos normales, por lo que se emplea para estimar el índice de filtración glomerular. Dado que se

produce a nivel muscular y se elimina por el riñón *no se conocen casos de su alteración sérica* en las principales patologías presentadas *en este estudio*. De hecho, tan sólo *en 27 por ciento de los pacientes* presentaban *elevaciones en sus cifras*, ninguna de ellas significativa y quedando la media en cifras normales (Tabla XV).

TABLA XXIII

Métodos diagnósticos complementarios (los números son los del enfermo)

Densitometría	RMN	TAC	Tomografía	Gammagrafía
16				
36			51	51
59				
60	63			
64			72	
88	96			132
143				
151				155
159				
161		190		195
	200			

Los *aumentos de creatinina* en sangre *tienen particular interés en enfermedades* como las nefropatías, insuficiencia cardíaca avanzada, deshidrataciones y en enfermedades musculares degenerativas crónicas, todas ellas *presentadas en las pacientes sometidas a estudio* con gran frecuencia, por lo que *para evitar falsos positivos, se ha decidido descartar su análisis final*. Por otra parte *su análisis mediante líneas de regresión con otros parámetros* y su representación estadística por medio de del coeficiente de determinación r^2 *han dado resultados poco satisfactorios* (Tabla XVII).

La determinación de proteínas séricas totales no está alterada hasta que la función hepática ha sufrido una disminución importante (Balcells [20]). *En el estudio actual las variaciones* tanto en aumento, 4 por ciento, como en su disminución, 9 por ciento *no son significativas*, máxime cuanto no se han estudiado el estado de las distintas fracciones.

La fosfatasa alcalina representa en realidad un grupo de enzimas que hidrolizan a los monofosfatos esterificados con pH alcalino. Los sustratos naturales para esta enzima no se conocen. Se encuentra distribuida por la mayor parte de los tejidos del organismo y se localiza usualmente en las membranas celulares. *En el presente estudio se observa una elevación de la fosfatasa alcalina sérica en el 34 por ciento de los casos*, coincidente con lo hallado por Resch [273] y Torres y De la Piedra [241], aunque *también se han hallado valores normales en el 65 por ciento de los casos* como también los han hallados estos mismos autores.

La fosfatasa alcalina se encuentra elevada en suero tanto en enfermedades hepáticas como óseas (Balcells [20]), siendo el mejor marcador tumoral óseo. *En este estudio*, comparando las curvas de distribución normal de la fosfatasa alcalina en individuos sanos y enfermos (figura 27), se encuentra muy *ensanchada en valores bajos*. Una vez *descartadas las patologías que desencadenan la alteración en los niveles plasmáticos* de fosfatasa alcalina, entre los que se encuentran la ictericia obstructiva (6 casos), enfermedad de Paget (2 casos), hiperparatiroidismo primario y metástasis óseas de los que no se han tenido un numero significativo de casos, *sólo quedan las elevaciones debidas a la remodelación ósea de las fracturas*. Por tanto, se puede considerar que el porcentaje hallado de *aumento de fosfatasa alcalina es suficientemente significativo para que se plantee su comparación con otras variables bioquímicas en este estudio*, en concordancia con Marcinowska-Suchowierska y col. [205], como de hecho demuestran los coeficientes de determinación r^2 hallados en el apartado de resultados entre la fosfatasa alcalina y AST (Tabla XVII) y gráficamente mediante los gráficos de correlación lineal (figura 40) que se haya en discordancia con Resch [273]. Sin embargo, como se verá al discutir la calcemia y la glucemia, cuando se aplica la correspondiente recta de regresión obtenida para individuos sanos (figura 40), se encuentra que todos los puntos disponibles de la población enferma *se sitúan por encima de dicha recta* (figura 41).

Los aumentos de la calcemia se pueden producir por movilización del calcio ósea o por aumento de la absorción intestinal. Todos los procesos que cursan con hipoproteinemia ocasionan hipercalcemia, presentándose en enfermedades como el hiperparatiroidismo primario, mieloma múltiple, enfermedad de Cushing y metástasis óseas, ninguna de las cuales ha presentado una prevalencia significativa *en el análisis de este estudio* y tan sólo *se ha hallado un caso de hipercalcemia que coincidía con la presencia de un fallo multisistémico* y tenía alterados la mayoría de sus parámetros bioquímicos, lo cual no parece significativo. Sin embargo, la hipocalcemia que suele coincidir con hiperfosfatemia e hipomagnesemia (McNair [216]), se presentaba en el 18 por ciento de los casos y al descartar igualmente los procesos que producen su disminución, como la insuficiencia paratiroidea, tetania, osteomalacia o raquitismo, pacientes con enfermedad hepática alcohólica, síndromes de malabsorción, uremia por insuficiencia renal terminal o la pancreatitis aguda (Balcells [20]) que no se han presentado de manera significativa y sin embargo *si han aparecido valores altos dentro de la normalidad en la diabetes mellitus*, considerándose interesante el análisis, más adelante, de las relaciones entre la calcemia y la glucemia. Marcinowska-Suchowierska y col. [205] y Resch [273], por el contrario, no encuentran relación entre los valores de la calcemia con la osteoporosis. Al igual que éstos y Tomita [329], se encuentran los valores de calcio en sangre normales en más del 70 por ciento de los casos. Algo parecido *se ha encontrado en este estudio* cuando se compara la curva de distribución normal de individuos sanos y enfermos (figura 25). Por otra parte, al intentar correlacionar los parámetros analíticos de los individuos sanos, *se ha encontrado* que la recta de regresión calcio frente a AST es la que da un mejor coeficiente de determinación r^2 (Tabla XVII, ver 3.1.1), descartado el trio hemoglobina-hematocrito-hemates. Cuando se aplica la correspondiente recta de regresión obtenida para individuos sanos (figura 36), se encuentra que todos los puntos disponibles de la población enferma *se sitúan por encima de dicha recta* (figura 37).

Las variaciones de los niveles plasmáticos de fósforo respecto a la normalidad, tanto en su elevación, 7 por ciento, como en su disminución no son significativos, en cuanto a la frecuencia e intensidad de esta variación, excepto en un caso en que su aumento llegó a 9,7 mg/dL, producido quizás por el fallo multisistémico que condujo a esta paciente a su fallecimiento. La mayor parte del fósforo sérico se encuentra en la forma ionizada libremente difusible. El equilibrio del fósforo se mantiene principalmente mediante la excreción renal, mientras que su absorción a nivel del tracto gastrointestinal no parece ser controlada de acuerdo con las necesidades orgánicas, a diferencia del calcio. Los niveles séricos del fósforo

disminuyen de forma aguda después de la ingesta de hidratos de carbono, probablemente debido a su incorporación celular para la formación de esteres de fosfatos. *En un 50 por ciento de los alcohólicos es posible detectar una hipofosfatemia.* Se han hallado disminuciones de la fosfatemia en 5 casos de diabetes mellitus, numero muy discreto para ahondar en su estudio. Por otra parte *se han intentado establecer relaciones con otros parámetros.* Concretamente la pareja fósforo-creatinina es la que después de la del calcio-AST presenta una mejor correlación para individuos sanos (Tabla XVII, figura 34). Sin embargo, cuando se ha aplicado la recta de regresión obtenida a las parejas de puntos de la población enferma (figura 35), a diferencia de lo ocurrido con el calcio, los puntos de la población enferma se sitúan a ambos lados de la recta (figura 36), los que coincide con Tomita [329] y Resch [273] que tampoco encuentran variaciones significativas de la fosfatemia en la osteoporosis.

La glucemia se encuentra elevada en el 40 por ciento de los casos de la población estudiada y disminuida en sólo el 1 por ciento. Los aumentos de la glucemia no ha sido valorada por otros autores como valor predictivo o marcador de la osteoporosis instaurada. Las lesiones hepatocelulares representan una causa importante de intolerancia a la glucosa y pueden representar un papel importante en la hiperglucemia detectada en algunos alcohólicos. Si se tiene en cuenta que los aumentos más significativos se producen en la hiperglucemia fisiológica transitoria postpandrial, diabetes mellitus, síndromes diabetoides extrainsulares endocrinopáticos, encefalopatías, infarto de miocardio y pancreatitis aguda y que todos ellos son procesos que se han presentado con mayor o menor frecuencia en el estudio, se ha tenido que profundizar en su análisis para descartar los procesos que nos pudieran dar falsos positivos. Para ello se ha procedido a descartar todas la analíticas de urgencia que no vinieran precedidas de ayuno, diabetes mellitus mal controladas y *analizando todos los cuadros diabéticos presentes, 9 de ellos presentaban hiperglucemia moderada o alta y 13 normal o baja, considerando que en el momento del ingreso su diabetes estaba controlada.*

Esta influencia de la osteoporosis en la glucemia *se ha visto claramente* al comparar las curvas de distribución normal de la población sana y enferma (figura 29). Por otra parte, de acuerdo con los datos de la Tabla XVII, el mejor coeficiente de determinación r^2 para población sana, es el que presenta este parámetro frente a AST (figura 38) y situando los

puntos de la población enferma junto a aquella recta de regresión (figura 39), *igual que ocurre con el calcio*, todos los puntos se sitúan encima de la recta.

La aspartato aminotransferasa (AST o GOT) elevada en suero indica la existencia de un proceso de necrosis hística o al menos una alteración reversible de la permeabilidad celular. Los aumentos patológicos de AST se presentan en el infarto de miocardio a partir de las primeras 6 horas y hasta los 4 a 6 días; en ictericia parenquimatosa por hepatitis aguada, no en la obstructiva que apenas tiene una elevación de las transaminasas y aún en la aguda, la elevación de la AST es moderada; en la hepatitis alcohólica se eleva más la AST o GOT que la ALT o GPT; también hay leves aumentos en la cirrosis hepática, pero son las afecciones musculares los que pudieran darnos mayores falsos positivos. *En el presente estudio, el 60 por ciento presentaban elevación de la AST y el 85 por ciento de la ALT, siendo significativo este aumento en el 80 por ciento de los casos (ver 3.1.2.3).* Por lo que respecta al AST, la comparación de la curva de distribución normal de este parámetro en población sana y enferma (figura 24) muestran claramente, de forma gráfica, lo anteriormente expuesto. Respecto a las correlaciones con otros parámetros basta recordar lo expuesto para *calcio, glucosa y fosfatasa alcalina*.

Esta correlación entre AST y calcio, glucosa y fosfatasa alcalina permite concluir que en todos los individuos enfermos de osteoporosis estudiados se cumplen las siguientes tres condiciones:

- a) El *valor de AST* es **siempre mayor** que el contenido de calcio multiplicado por dos disminuido en 1 unidad.
- b) El *valor de AST* es **siempre mayor** que 26 menos el contenido de glucosa dividido por diez (o multiplicado por 0.1).
- c) El *valor de AST* es **siempre mayor** que 14 más el contenido de fosfatasa alcalina dividido por 45 (o multiplicado por 0.022)

Estas tres condiciones se cumplen **simultáneamente** en todos los enfermos osteoporóticos estudiados. Aunque **individualmente cada una de estas tres condiciones** se cumplen en *casi* el 50 % de la población sana de referencia, **simultáneamente** solo se

cumple en una de las 104 mujeres estudiadas y precisamente el expediente de esta mujer indica que *presenta dolores en las articulaciones*.

No se han valorado las variaciones anormales de determinados parámetros analíticos, que aún siendo significativos en cuanto a su aumento o disminución, se consideran inherentes al proceso que causó el ingreso de los pacientes. Así, no se han valorado por un lado la hemoglobina, hematocrito y hematíes que tienen los tres una alta correlación estadística en las curvas de regresión estudiadas, e incluso en metodología se ha puesto como ejemplo de regresión lineal múltiple (figura 17, en 2.2.6), que es sobra conocida pero no tiene valor en la osteoporosis.

Tampoco se ha valorado el estudio de los leucocitos, que aún estando elevados en el 49 por ciento de las mujeres (ver 3.1.2.3), van íntimamente relacionados con los procesos respiratorios, cardíacos, hepáticos y que sería imposible aislar en estos casos.

La velocidad de sedimentación se modifica siempre que existe un desequilibrio humoral que afecta a las proteínas plasmáticas, acelerándose cuando aumenta la proporción de fibrinógeno, que recubre a los hematíes y los adhiere entre sí formando *rouleaux*, o globulinas. Otros factores son prácticamente despreciables (Balcells [20]). Su valor diagnóstico es por ser signo del grado de lesión y su repetición atestigua la evolución favorable. Sin embargo son tantos los procesos en los que aumenta que es absolutamente imposible conferirle una especificidad y sensibilidad en los procesos osteopóroticos.

Las plaquetas, independientemente de que están únicamente elevadas en el 19 por ciento de los casos (ver 3.1.2.3), en *ninguno es indicativo de lesión ósea osteopórotica*. Su única relación con el hueso es en síndromes mieloproliferativos (Balcells [20]).

La urea se encuentra elevada en el 89 por ciento de los casos, pero *su origen es fundamentalmente por lesión renal* y en menor grado de insuficiencia circulatoria, central o periférica, deshidrataciones, infecciones, hemorragias, cuadros neurológicos agudos y coma diabético (Balcells [20]), sin relación directa con el sistema osteoarticular.

La láctico deshidrogenasa se localiza en el citoplasma celular y es liberada al suero cuando se produce una lesión o necrosis celular. Particularmente estudiados son los casos de

enfermedad de miocardio, enfermedades musculares esqueléticas y enfermedad hepática. Así, aunque se han presentado elevaciones en el 50 por ciento de los casos (ver 3.1.2.3), *no se considera su relación con la osteoporosis.*

La prevención de cualquier enfermedad ha de ser primaria, secundaria o terciaria según el momento de actuación. La prevención primaria, que pretende evitar la aparición de la enfermedad, queda descartada en este estudio al tener todos los pacientes la osteoporosis ya instaurada.

La prevención secundaria cuya misión es evitar la progresión de la enfermedad mediante la aplicación de técnicas farmacológicas, va a ser el objeto de estudio. Y por último se analizará la prevención terciaria, o de evitación de las complicaciones en cuanto a las medidas analgésicas y de rehabilitación.

La calcitonina es eficaz para frenar la pérdida ósea en la mujer postmenopáusica, no obstante, su coste y la necesidad de administración parenteral la hacen inviable en la profilaxis general.

Se ha analizado en esta Tesis la administración de calcitonina asociada al calcio, tanto si se administraban concomitantemente corticoides (15 mujeres), como si no los recibían (46 mujeres). Según algunos autores (Naessén y col. [236]), la administración de calcio aislado no muestra diferencias significativas en el análisis densitométrico al compararla con la administración conjunta de calcio y calcitonina. Es quizás por ello que en el Hospital de San Carlos se aplicó tratamiento aislado de calcio en 37 mujeres, frente a los 46 de calcitonina más calcio. Sin embargo, estudios posteriores (Gruher y col. [133], Aloia y col. [7]) citan mantenimiento e incluso aumento de la masa ósea varios años después de la aplicación de la calcitonina de modo cíclico.

En estudios que asocian la vitamina D (Gruher y col. [133]) con calcio sólo y de calcitonina asociada a la vitamina D, se consideró un aumento del 15 por ciento de la masa ósea en los pacientes tratados con calcitonina y vitamina D y una disminución de la masa ósea en los otros. En el Hospital de San Carlos, hay partidarios de ambas técnicas, por lo que se deduce de los criterios de aplicación de los tratamientos. Así, recibieron tratamiento de calcitonina y vitamina D, 6 mujeres tratadas además con corticoides y 5 sin ellos y tan sólo

vitamina D con calcio una paciente a la que se le administraba corticoide y otra a la que no se le administraba.

Los difosfonatos pueden ser útiles en la mujer postmenopáusica cuando por algún motivo no se administran los estrógenos y en el hombre en cualquier circunstancia, produciendo un aumento de la densidad mineral ósea [106], sin disminuir la calidad y la resistencia del hueso [106].

En el estudio realizado para esta Tesis, tan sólo se administraron los difosfonatos en 3 mujeres, 2 de las cuales recibían corticoides y en un hombre que también recibía corticoides.

En 32 mujeres (9 de ellas recibieron corticoides) y en 18 hombres (4 recibieron corticoides), hubo que complementar el efecto analgésico de la calcitonina, en aquellos que la recibieron, con medidas analgésicas y antiinflamatorias y recibieron rehabilitación durante el ingreso o se aconsejó su realización al alta en 10 mujeres y 5 hombres.

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

1. La osteoporosis se muestra en el marco de cualquier enfermedad. Sin embargo se ha comprobado que estadísticamente está asociada con mayor frecuencia a:

Procesos pulmonares

Hipertensión

Insuficiencia cardíaca

En los *hombres*, en los que se presentan con más frecuencia los procesos bronquiales en general, se presentaron en este estudio *un índice de fracturas del 77,5* por ciento para las bronquitis obstructivas y ningún caso para los procesos asmáticos (Tabla XXI). Se coincide, por tanto, con Luengo, en el alto índice de presentación de fracturas en los procesos pulmonares tratados con corticoides.

Los *aumentos de creatinina en sangre tienen particular interés en enfermedades* como las nefropatías, insuficiencia cardíaca avanzada, deshidrataciones y en enfermedades musculares degenerativas crónicas, todas ellas *presentadas en las pacientes sometidas a estudio* con gran frecuencia, por lo que *para evitar falsos positivos, se ha decidido descartar su análisis final*. Por otra parte *su análisis mediante líneas de regresión con otros parámetros y su representación estadística por medio de del coeficiente de determinación r^2 han dado resultados poco satisfactorios* (Tabla XVII).

2. El estudio clínico de una población de enfermos osteoporóticos no muestra esta enfermedad más que en un 70 % de los casos. Al diagnóstico exacto sólo se llega por el análisis radiológico.

Aunque se ha venido considerando que una disminución de altura anterior, media o uniforme es debida a un accidente fractuario cuando alcanza como mínimo el 15 por ciento de la altura total de la vértebra, este criterio, según Smith-Bindman y col., puede dar lugar a falsos positivos. Por ello, en el seguimiento de la osteoporosis, se tiende a considerar que ha aparecido una nueva fractura cuando disminuye en más del 20 por ciento; *ése es el criterio que se ha seguido en el estudio radiológico*.

3. Mediante la asociación de los parámetros analíticos:

AST - Glucosa
AST - Fosfatasa alcalina
AST - Calcio

se observa una reagrupación de los puntos representativos en casos de enfermos osteoporóticos.

La correlación entre AST y calcio-glucosa y fosfatasa alcalina permite concluir que en todos los individuos enfermos de osteoporosis estudiados se cumplen las siguientes tres condiciones:

- a) El *valor de AST* es **siempre mayor** que el contenido de calcio multiplicado por dos disminuido en 1 unidad.
- b) El *valor de AST* es **siempre mayor** que 26 menos el contenido de glucosa dividido por diez (o multiplicado por 0.1).
- c) El *valor de AST* es **siempre mayor** que 14 más el contenido de fosfatasa alcalina dividido por 45 (o multiplicado por 0.022)

Estas tres condiciones se cumplen **simultáneamente** en todos los enfermos osteoporóticos estudiados. Aunque **individualmente cada una de estas tres condiciones** se cumplen en *casi* el 50 % de la población sana de referencia, **simultáneamente** solo se cumple en una de las 104 mujeres estudiadas y precisamente el expediente de esta mujer indica que **presenta dolores poliarticulares**.

4. Parece deducirse de aquí el hecho de que disponiendo la analítica de un enfermo pueda diagnosticarse la **posibilidad de padecer osteoporosis**.

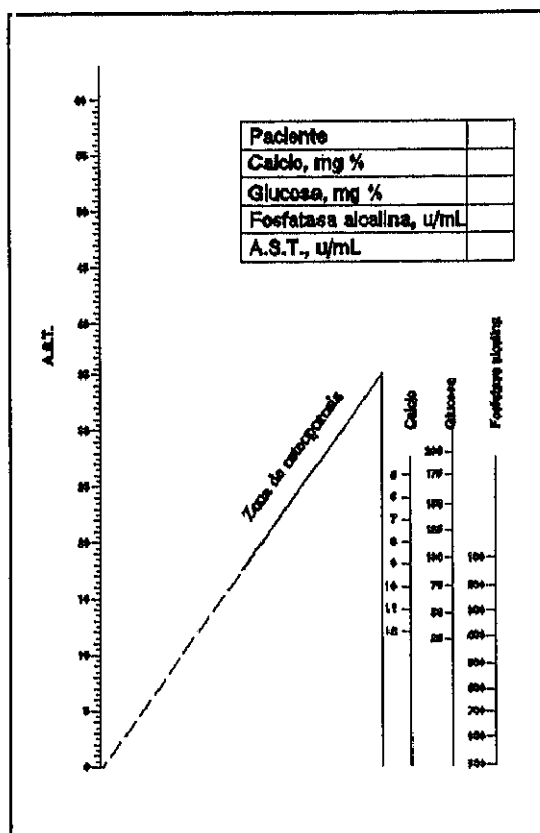
Para ello se ha construido un **nomograma** que permite correlacionar de forma gráfica los anteriores parámetros de un forma sencilla.

Dado que el porcentaje de enfermos para los que se conocen estos parámetros es bajo, deben hacer estudios diagnósticos más precisos y seguimiento de los tratamientos aplicados a los pacientes seleccionados con valores predictivos de osteoporosis.

5. La aplicación de este nomograma a la población fumadora y bebedora ha mostrado que, lo que podríamos denominar índice de osteoporosis (correspondiente a la zona donde se encuentran los tres puntos representativos), es mayor para la población enferma *fumadora* y menor para la bebedora, lo que está de acuerdo con los datos de Daniell, que ha señalado que el hábito tabáquico disminuye la densidad mineral ósea y facilita la aparición de fracturas, lo que

coincide con su estudio: dos terceras partes de una serie que estudió eran grandes fumadoras, mientras que sólo las dos quintas partes lo eran en la población control y en contra de Spencer *et al.* que indican que el alcohol regularmente ingerido de una manera excesiva, produce una mala absorción del calcio, con aumento de la resorción ósea y disminución de la masa ósea.

6. Se ha analizado en esta Tesis la administración de calcitonina asociada al calcio, tanto si se administraban concomitantemente corticoides (15 mujeres), como si no los recibían (46 mujeres). Según algunos autores (Naessén y col.), la administración de calcio aislado no muestra diferencias significativas en el análisis densitométrico al compararla con la administración conjunta de calcio y calcitonina. Es quizás por ello que en el Hospital de San Carlos se aplicó tratamiento aislado de calcio en 37 mujeres, frente a los 46 de calcitonina más calcio.



VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS
TITULADA Estudio predictivo de la
osteoporosis

DE LA QUE ES AUTOR DON. Juan Ramon
Ruiz Recua

OBTUVO POR UNANIMIDAD MAYORIA LA CALIFICACION DE Notable
Madrid, Sete de Junio de 1996

El Presidente

El Vocal

El Vocal

El Vocal

El Vocal Secretario

6. BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdalla H., Halt D.M., Lindsay R. Differential bone loss and effects of long-term estrogen therapy according to time of introduction of therapy after oophorectomy. En: Christiansen, C. y cols. (Eds.). *Osteoporosis (2)*. Copenhagen, Aalborg Stifsbogtrykkeri 1984; 621-624.
2. Adinoff A.D., Hollister J.R. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Eng J Med* 1983; 309: 265-268.
3. Aitken J.M., Hart D.M., Anderson J.B. y cols. Osteoporosis after oophorectomy for non-malignant disease in premenopausal women. *Br Med J* 1973; 2: 325-328.
4. Albanese C.V., Salvatore M., Astazi P. y cols. Normal trabecular bone density in insulin-dependent diabetes mellitus diagnosed after puberty. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1726-1727.
5. Albers M.M., Johnson W., Vivian V., Jackson D. Chronic use of the calcium channels blocker nifedipine has no significant effect on bone metabolism in men. *Bone* 1991; 12: 39-42.
6. Albright F., Bloomberg E., Smith P. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Phys*, 1940; 55: 298-305.
7. Aloia, J.F., Vaswani, A., Kapoor, A. y cols. Treatment of osteoporosis with calcitonin with and without growth hormone. *Metabolism* 1985; 34: 124-129.
8. Aloia J.F., Cohn S.H., Vaswani A.N. y cols. Risk factors for menopausal osteoporosis. *Amer J Med* 1985; 78:95-100.
9. Als O.S., Gottfredsen A., Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. Influence of menopausal state. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 369-375.
10. Anderson I. Postmenopausal osteoporosis: Clinical manifestation and treatment with estrogens. *Q J Med*, 1950; 19: 67-70.
11. Anderson R., Malmvall B.E., Bengtsson B.A. Long term corticosteroid treatment in giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1986; 22: 465-469.
12. Arlot M.E., Gérard M., Robert D. y cols. Bone status in total parenteral nutrition. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1719-1720.
13. Arroyo S., García Martín L., Rico H., Gil P., Ribera J.M. Valores de osteocalcina y paratohormona en la osteoporosis postmenopáusica y senil. *Rev Esp Ger Geront*, 1988; 23(5):

14. Arroyo V., Ginés P. Cirrosis hepática. En: Farreras-Rozman (Ed.). *Medicina Interna*, Barcelona, Doyma 1992; 305-308.

15. Ataya K., Abbasi A., Mercado A. y cols. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Fertility and Sterility* 1988; 50: 876-881.

16. Aubia J., Masramon J., Serrano S. y cols. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin. *Lancet* (letter) 1988; 1: 1048-1049.

17. Audran M., Clochon P., Racineux J.L. y cols. Long-term steroid therapy and bone in asthmatic patients. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Ed.). *Osteoporosis* (3). Copenhagen, Osteopress 1990; 1691-1693.

18. Auwerx J., Dequeker J., Bouillon R. y cols. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 8-12.

19. Azria M. The value of biomarkers in detecting alterations in bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 1989, 45:7-11.

20. Balcells, A. *La Clínica y el Laboratorio*. Ed. Científicas y Técnicas, S.A., 1993.

21. Banks L.M., Lees B., McSweeney B.E., Stevenson J.C.: Effect of extraneous calcification and degenerative changes in the spine on long-term bone density measurements. En: *Osteoporosis 1990*. Christiansen C., Overgaard K. ed. Osteopress, Copenhagen, 2:839-849, 1990.

22. Baran D., Sorensen A., Grimes J. y cols. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: A three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 264-270.

23. Barbieri Carones M., Saporiti M., Parini J. y cols. Effecti della carbocalcitonina spray nasale nella prevenzione della osteoporosi postmenopausale in confronto a un gruppo di controllo. *Archivio di Medicina Interna* 1989; 41: 167-171.

24. Bardin, T., Lequesne, M. The osteoporosis of heparinotherapy and systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol* 1989; 8(Suppl. 2p):19-23.

25. Baylink D.J., Bernstein D.S. The effects of fluoride therapy on metabolic bone disease: A histologic study. *Clin Orthop Rel Res* 1967; 55: 51-85.

26. Becker K.L., Nash D., Silva O.L. y cols. Increased serum and urinary calcitonin levels in patients with pulmonar disease. *Chest* 1981; 79: 211-216.

27. Belmonte M.A., Roig D., Cañellas J. y cols. Fracturas óseas sintomáticas en la artritis

reumatoide. Estudio de prevalencia y de la influencia del tratamiento con corticosteroides y otros factores de riesgo. *Rev Esp Reumatol* 1988; 15: 114-118.

28. Bell N.H., Godsen R.N., Henry D.P. y cols. The effects of muscle-boulding exercise on vitamin D and mineral metabolism *J Bone Min Res* 1988; 3: 369-373.

29. Beresford J.N., Gallacher J., Poser J.W., Russell R.G.G.: Production of osteocalcin by human bone cells *in vitro*. Effects of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, parathyroid hormone and glucocorticoids. *Metab Bone Dis Rel Res*, 1984; 5: 229-34.

30. Bergkvist L., Adami H.O., Persson I. y cols. The risk of breast cancer after estrogen and oestrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.

31. Bloom R.A., Laws J.W., Humeral cortical thickness as an index of osteoporosis in women. *Brit J Radiol* 1979; 43: 522-525.

32. Bonkovsky H.L., Hawkins M., Steinberg K. y cols. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 273-280.

33. Boskey AL. Noncollagenous matrix proteins and their role in mineralization. *Bone and Mineral* 1989; 6: 111-123.

34. Boyce B.F., Fell G.S., Elder H.Y., et al.: Hypercalcaemic osteomalacia due to aluminium toxicity. *Lancet*, 1982; 11:1009-13.

35. Bressot C., Meunier P.J., Chapuy M.C. y cols. Histomorphometric profile pathophysiology and reversibility of corticosteroid- induced osteoporosis. *Bone* 1979; 1: 303-311.

36. Briancon D., Meunier P.J. Treatment of osteoporosis with fluoride calcium and vitamin D. *Clin Orthop Rel Res* 1981; 12: 629-648.

37. Buchanan J.R., Myers C.A., Greer R.B. Effect of declining renal function on bone density in aging women. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 1-6.

3836. Bush T.L., Barret-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 80-104.

3937. Cabeza Madurell J. La osteoporosis postmenopausica y su prevención. *Med Integ*, 1993; 21 (1): 32-37.

40. Canalis E. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis alkaline phosphatase activity and deoxyribonucleic acid and content in cultured rat calvarian. *Endocrinology* 1983; 112: 931-939.

41. Cann C.E., Martin M.C., Genant H.K., Jaffe R.B. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984; 251: 626-629.

42. Clementi G., Pennisi G., LaNaia F. y cols. Biodisponibilità nel volontario sano della carbocalcitonina spray nasale in confronto all'via intramuscolare. *Archivio di Medicina Interna* 1989; 161-172.
43. Cohn S.H. Non invasive measurements of bone mass. En Avioli L.D., Krane S.M (Eds.) *Metabolic Bone Disease*. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1990; 264-282.
44. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J. y cols. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-1110.
45. Colette C., Monnier L., Pares-Herbute J. y cols. Calcium absorption in corticoid treated subjects. Effects of a single dose of calcitriol. *Horm Metab Res* 1987; 19: 335-338.
46. Colston K.W., King R.J.B., Hayward J. y cols. estrogen receptors and human bone cells. Immunocytochemical studies. *J Bone Min Res* 1989; 4: 625-631.
47. Colvard D.S., Eriksen E.D., Keetin P.E. y cols. Identification of androgen receptors in normal human osteoblastlike cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 :854-857.
48. Compston E., Judd D., Crawley E.O. y cols. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28:410-415.
49. Cooper C., Wickham C. Rheumatoid arthritis corticosteroid therapy and hip fracture. En: Christiansen C., Overgaard K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1578-1579.
50. Cooper C., Poll V., McLaren M. y cols. Alterations in appendicular skeleton mass in patients with rheumatoid arthritis psoriatic arthritis and osteoarthropathy. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 481-484.
51. Cournot-Witmer G., Zingraft J., Plachott J.J., et al.: Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: relationship to matrix mineralization. *Kidney Int*, 1981; 20: 375-85.
52. Cummings S.R. Epidemiology of hip fractures. En: Christiansen, C., Johansen, J.S., Riis, B.J. (Eds.). *Osteoporosis* 1987. Alborg 1987; 40-44.
53. Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C. y cols. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. Appendicular bone density and age predict hipfracture in women. *JAMA* 1990; 263: 665-668.
54. Cummings S.R., Kelsy J.L., Nevitt M.C., O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiologic Rev* 1985; 7: 178-208.
55. Cummings R.G. Calcium intake and bone mass: A quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 194-201.

56. Chalmers J., Ho K.C. Geographical variations in senile osteoporosis. The association with physical activity. *J Bone Joint Surg* 1970; 52B: 667-675.
57. Chappard D., Petitjean M., Alexandre C. y cols. Cortical osteoclasts are less sensitive to etidronate than trabecular osteoclasts. *J Bone Min Res* 1991; 6: 673-680.
58. Chesnut, C.H. III. Synthesis salmon calcitonin diphosphonates and anabolic steroids in the treatment of postmenopausal osteoporosis. En: Christiansen, C., Arnaud, C.D., Parfitt, A.M., Peck, W.A., Riggs, B.L. (Eds.). *Osteoporosis (2)*. Copenhagen, Aalborg 1984; 3-8: 549-555.
59. Christiansen C., Christensen M.S., Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestogen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1: 459-461.
60. Christiansen, C. La calcitonina por via intranasal para la prevencion y tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp*, 1990; 186 (SUPL.1): 41-44.
61. Christiansen P., Steiniche T., Mosekilde L., Hessev L, Melsen F.: Primary hyperparathyroidism: changes in trabecular bone remodeling following surgical treatment-evaluated by histomorphometric methods. *Bone*, 1990; 11: 75-79.
62. Dahlen N., Nilsson K.E. Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop Scand* 1974; 43: 170-174.
63. Damhacher M.A., Riegsegger P., Goldmann A.R. y cols. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitonin nasal-spray evaluated with quantitative computed tomography. En: Christiansen C., Johansen J.S., Riis B.J. *Osteoporosis (2)*. Copenhagen, Osteopress 1987; 1271-1272.
64. Daniell H.W. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med* 1976; 136: 298-304.
65. Davies M. Primary Hyperparathyroidism: aggressive or conservative treatment? *Clin Endocrinol* 1992; 36:325-332.
66. Dawson-Hughes B., Dallal G., Krall E. y cols. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323: 878-883.
67. De la Piedra C., Torres R., Rapado A. Diaz M., Castro N. Serum tartrate-resistant acid phosphatase and bone mineral content in post-menopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 58-60.
68. DeJong S, Hansen J, Gallagher JC: Changes in bone mineral density of the distal femur, proximal tibia and patella with age in normal women and osteoporotic. *J Bone Min Res*; 1991 6, Suppl. 1, Abstr. 320, S163.

69. Del Blanco J., Pons M., Maña J. y cols. Densidad mineral ósea en pacientes con sarcoidosis. *3º Simposio de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral*. Oviedo 1991; 84.
70. Del Pino, J., Cordero, M., García, R. y cols. Masa ósea y marcadores óseos en pacientes tratados con acenocumarol, *3º Simposio de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y metabolismo Mineral*. Oviedo 1991; 83.
71. Del Río Barquero L., Romera Baurés M., Pavia Segura J. y cols. Densitometry of the lumbar spine in a Spanish population. *Bone Mineral*. 1992; 18: 159-168.
72. Delmas, P.D., Donnez, J., Chapuy, M.C. y cols. Short term effects of transdermal 17^β-oestradiol (Estraderm TIS) on bone metabolism in oophorectomized women. A placebo controlled study. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1985-1990.
73. Delmas P.D. Bone mass measurement: how, where, when and why?. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1993; 38 Suppl 2P 70-6. (41).
74. Delmas, P.D. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease .Metabolic Bone Disease, Part 11. En: Tieggs, R.D. (Ed.). *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Saunders, Philadelphia 1990; 19:1-15.
75. Dempster D.W.: Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Min Res*, 1989; 4: 137-41.
76. Dequeker J., Geusens P. Anabolic steroids, muscle function and bone. En: Duursma, S.A., Raymakers, J.A., Scheven, B.A.A. (Eds.). *Update on osteoporosis*. Utrecht, Stichting 1990; 69-76.
77. Devogelaer J.P., Nagant de Deuxchaisnes C. Treatment of involutional osteoporosis with the bisphosphonate APD (disodium pamidronate): Non linear increase of lumbar bone mineral density. En: Christiansen C., Overgaard K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1507-1509.
78. Devogelaer J.P., Maldague B., Malghem J., Nagant de Deuxchaisnes C. Bone mass in ankylosing spondylitis. Comparison of plain X rays single photon dualphoton absorciometry and quantitative computed tomography. *Hungarian Rheumatology* 1991 (Supl.); 65.
79. Diamond T., Stiel D., Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis. Iron excess gonadal deficiency or other factors?. *Ann Intern Med* 1989; 110: 430-436.
80. Diamond T.H., Stiel D., Lunzer M. y cols. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 213-221.
81. Diamond T., Stiel D., Lunzer M. y cols. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic

liver disease *Gut* 1990; 31: 82-87.

82. Díez Pérez A., Puig Manresa J., Martínez Izquierdo M.T., Cucurull Cañosa J. La tomografía axial computadorizada en el estudio de la masa ósea. Analisis de su reproducibilidad. *Med Clin*, 1989; 92(13): 518-518.

83. Díez A., Puig J., Martínez M.T. y cols. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 382-386.

84. Díez Pérez A., Puig Manresa J., Maltínez Izquierdo M.T. y cols. Aproximación a los costes de la fractura osteoporótica de fémur en Espana. *Med Clin (Barc.)* 1989; 92: 721-723.

85. Dooms G.C., Fisher M.R., Hricak H. y col. Bone marrow imaging: Magnetic resonance studies related to age and sex. *Radiology* 1985; 155: 429-432.

86. Drinka P.J., Bauwens S.F., DeSmet A.A. A traumatic vertebral deformities in elderly males. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 299-302.

87. Drinkwater B.L., Nilsson, K., Chesnut, C.H. III y cols. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheicabtes. *N Engl J Med* 1984; 311: 277-281.

88. Duell P.B., Chesnut C.H. III. Exacerbation of rheumatoid arthritis by sodium fluoride treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 783-784.

89. Duncan H., Frost H.M., Villanueva A.R., Sigler J.W. The osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8: 943-954.

90. Dupont, W.D., I'age, D.L. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.

91. Duursma S.A., Raymakers J.A., De Raadt M.E. y cols. Urinary fluoride excretion in responders and nonresponders after fluoride therapy in osteoporosis. *J Bone Min Res* 1990; 5(SUPI 1): S43-S47.

92. Dykmann T.R., Gluck O.S., Murphy W.A. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 361-368.

93. Eastell R., Dickson E.R., Hodgson S.F. y cols. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 296-300.

94. Eastell R., Cedel S., Wahner H. y cols. Classification of vertebral fractures. *J Bone Min Res* 1991; 6: 207-215.

95. Elders P.J.M., Netelenbos J.C., Lips P. y cols. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in postmenopausal women. A controlled trial in 248 women between 46

and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 533-540.

96. Ellis H.A., McCarthy J.H., Herrington J.: Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride: relationship to impaired bone mineralisation. *J Clin Pathol*, 1979; 32:82.

97. Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodelling assessment of bone turnover. *Endocrine Rev.* 1988; 9: 437-449.

98. Ericksen E.F., Mosekilde L., Melsen F.: Trabecular bone resorption depth decrease with age: differences between normal males and females. *Bone*, 1985; 6: 141-46.

99. Ettinger B., Genant H.K., Cann C.E. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102: 319-324.

100. Evans R.A., Marel G.M., Lancaster E.K. y cols. Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients. *Ann Intern Med* 1988; 109: 870-873.

101. Farley J.R., Wergedal J.E., Baylink D.J. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 1983; 22: 330-332.

102. Farley S.M.G., Libanati C.R., Mariano-Méndez M.R. y cols. Fluoride therapy for osteoporosis promotes a progressive increase in spinal bone density. *J Bone Min Res* 1990; 5(SUPL 1): S37-S42.

103. Farthing M.J.G., Dawson A.M. Impaired serum quality in Crohn's disease. Drugs ill health or undernutrition? *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 57-60.

104. Feicht C.B., Johnson T.S., Martin B.J. y cols. Secondary amenorrhoea in athletes. *Lancet* 1978; 2: 1145-1116.

105. Fernandes L., Sullivan S., McFarlane I.G. y cols. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in rheumatoid arthritis. *An Rheum Dis* 1979; 38: 501-506.

106. Ferret J.L., Mondelo N., Vázquez S. y cols. Mineral density and structural properties of male and female rat femora as affected by dimethyl pamidronate. *J Bone Min Res* 1991; 6(Supl. 1); S128.

107. Fisch R.E., Gotz-Wehergen A.V., McArthur I.W. y cols. Delayed menarche and amenorrhoea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA* 1981; 246: 1559-1563.

108. Fortenbery E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of theophylline on calcium metabolism and circulatory vitamin D metabolites. *J bone Miner Res* 1990; 5: 321-324.

109. Frost, H.M. *Dynamics of Bone Remodeling*. Little Brown, Boston 1964.

110. Gallagher J.C., Hable W.T., Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J Med* 1991; 90: 171-178.
111. Gallagher J., Riggs B., Recker R., Goldgar D. The effect of calcitriol on patients with postmenopausal osteoporosis with special reference to fracture frequency. *Proc SOC Exp Biol Med* 1989; 191: 287-292.
112. Gallagher J.C., Riggs B.L., Eisman J.A. y cols. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. Effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest* 1979; 64: 729-736.
113. Gallagher J., Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol: A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1990; 113: 649-655.
114. Gallop P.M., Lian J.B. y Hruschka P.V. Carboxylated calcium binding proteins and vitamin K. *N. Engl J. Med.*, 1980; 302: 1460-1466.
115. Genant H.K., Steiger P., Faulkner S., Majumdar S., Lang P., Gluer C.C.: Non invasive bone mineral analysis: Recent advances and future directions. En *Osteoporosis 1990* Christiansen C., Overgaard K. (eds.). Osteopress, Copenhagen, 2:435-411, 1990.
116. Gennari C., Gonelli S., Agnusdei D., Civitelli R. Biological activity of different calcitonins in men. *Experimental Gerontology* 1990; 25: 339-347.
117. Gennari C., Chierichetti S.M., Bigazzi S. y cols. Comparative effects on bone mineral content of calcium and calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Current Ther Res* 1985; 38: 455-464.
118. Gennari C., Civitelli R., Agnusdei D. Corticosteroid-induced osteoporosis. En: Christiansen C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Osteopress, Copenhagen 1990; 1529-1537.
119. Geusens P., Dequeker J., Verstraeten A., Nijs J: Age-sex- and menopause-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorptiometry and radiogrammetry. *J Nucl Med*, 1986; 27:1.540-1.549.
120. Ginsberg J.S., Kowalchuk G., Hirsh J. y cols. Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 1990; 64: 286-289.
121. Gluck O.S., Murphy W.A., Hahn T.J., Hahn B.H. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy: A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 892-898.
122. Gluer C.C., Steiger P., Selvidge y col. Comparative assessment of dual photon absorptiometry and dual-energy radiography. *Radiology* 1990; 174: 223-228.
123. Goldsmith R.S., Jowsey J., Dubé W.J.. y cols. Effects of phosphorus supplementation

on serum parathyroid hormone and bone morphology in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 523-532.

124. Goldsmith N.F, Johnston Jo, Picetti G., García C. Bone mineral in the radius and vertebral osteoporosis an insured population. *J Bone Jt Surg* 1973; 55: 1276-1293.

125. Gómez Alonso C., Díaz López J.B., Cannata Andia J.B. Osteoporosis en la década de los 90: consideraciones etiopatogenicas, diagnosticas y terapeuticas. *Gaceta Med Bilbao*, 1990; 87 (2): 81-86 .

126. Gómez C., Virgós M.J., Hernández L.C., Díaz J.B., Cannata J.B.: Influencia del arco posterior en la determinación posteroanterior de la masa osea mediante QDR. Relación con otras proyecciones. En 3^{er} *Simposio SEIOMM, libro de abstracts*, 64, Oviedo, 1991.

127. Gómez Alonso C., Díaz Lopez J.B., Virgós M.J., Serrano M., González Carcedo M.A., Cannata I.B.: Assessing in a long-term basis the precision error of dual-energy radiography absorptiometry (DERA). En: *Osteoporosis 1990* Christiansen C, Overgaard K (eds.). Osteopress, Copenhagen, 2:883-884, 1990.

128. Gray R.E.S., Doherty S., Galloway J. y cols. A double-blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 287-295.

129. Grecu E.O., Simmons R., Baylink D.J. y cols. Effects of medroxyprogesterone acetate on some parameters of calcium metabolism in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone and Mineral* 1991; 13: 153-161.

130. Greenmerger P.A., Mendrix R.W., Patterson R., Chmiel J.S. Bone studies in patients on prolonged systemic corticosteroid therapy for asthma. *Clin Allergy* 1982; 12:363-368.

131. Griffith G.C., Nichols G., Ascher J.D. Heparin osteoporosis. *JAMA* 1965; 193: 85-88.

132. Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973, 36: 207-214.

133. Gruher H.E., Ivey J.L., Baylink D.J. y cols. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984; 23: 295-303.

134. Hahn T.J., Hallstead L.R., Baran D.T. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 111-114.

135. Hamed H., Fogelman I., Fentiman I.S. Effect of LHRH analogue on bone metabolism in patients with mastalgia. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis* (3). Copenhagen, Osteopress 1990; 1675-1676.

136. Hansen M.A., Hassager C., Jensen S.B., Christiansen C. Is heritability a risk factor

for postmenopausal osteoporosis?. *J Bone Miner Res*. 1992 Sep. 7(9). P 1037-43. (31).

137. Hasling C., Charles P., Taagehøj J., Mosekilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis the influence of dietary calcium and net absorbed calcium. *J Bone Min Res* 1990; 5: 939-946.

138. Hauschka P.V., Lian J.B., y Gallop P.M., Direct identification of the calciumbinding aminoacid, gammocboxyglutamate in mineralized tissue, *Proc. Nat. Acad Sci. USA*, 1975; 75: 3925.

139. Hausen M.A., Overgaard K., Riis B.J., Christiansen C. Potential risk for development of postmenopausal osteoporosis. Examined over a 12-year period. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 95-102.

140. Hawkins F. y Prieto S. Aplicaciones clinicas de la densitometria osea. *Rev Clin Esp*, 1993; 193 (9): 503-508.

141. Hay J.E., Lindor K.D., Wiesner R.H. y cols. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991; 14: 257-261.

142. Hayashi T., Yamamuro T., Okumura H y col. Effect of (Asu^{1,2})-Eel Calcitonin on the prevention of osteoporosis induced by combination of immobilization and ovariectomy in the rat. *Bone* 1989; 10: 25-28.

143. Heaney R.P.: Calcium intake: Effect on skeletal development, bone mass, and risk of fracture. Consensus Development Conference. *Osteoporosis Int*, 1991; 1:121.

144. Heaney, R.P. Calcium supplements Practical considerations. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 65-71.

145. Heaney, R.P., Saville, P.D. Etidronate disodium in osteoporosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1976; 20: 593-604.

146. Henderson, B.E., Paganini-Hill, A., Ross, R.K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.

147. Hens C., Böhning W. Effect of corticosteroids and chronic obstructive airway diseases on bone mineral content. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis* (3). Copenhagen, Osteopress 1990; 1569-1571.

148. Hillner B.E., Hollenherg J.P., Pauker D.G. Postmenopausal estrogens in prevention of osteoporosis Benefit virtually without risk if cardiovascular effects are considered. *Am J Med* 1986; 80: 1115-1127.

149. Hirvonen E., Lipasti A., Malkonen M. y cols. Clinical and lipid metabolic effects of unopposed oestrogen and two oestrogen progestogen regimens in postmenopausal women. *Maturitas* 1987; 9: 69-79.

150. Hodgson S.F., Dickson E.R., Wahner H.W. y col. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 855-860.
151. Hodsman A.B.: Effects of cyclical therapy for osteoporosis using an oral regimen of inorganic phosphate and sodium etidronate: a clinical and bone histomorphometric study. *Bone Min* 1989; 5: 201-12.
152. Horsman, A., Jones, M., Francis, R. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1983; 309: 1405-1407.
153. Horváth C., Vargha P., Hollo I. Hydrochlorothiazide reduces serum osteocalcin (BGP) concentration in renal hypercalciuria. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990;1775-1777.
154. Hreshcheyshyn M.M., Hopkins A., Zylstra S., Anbar M. Associations of parity, breast-feeding and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 318-322.
155. Hui S.L., Epstein S., Johnston C.C. Jr. A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 74-80.
156. Hui S.L., Slemenda C.W., Johnston C.C. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med* 1989; 111: 355-361.
157. Hunt K., Vessey M., Mcpherson K. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 620-635.
158. Hurley D.L., McMallon M.M. Long-term parenteral nutrition and metabolic bone disease. En: Tieg (Ed.). *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Metabolic Bone Diseases*. Part 11. Filadelfia, Saunders 1990; 19: 113-131.
159. Hurley M.M., Kream B.E., Raisz L.G. Structural determinants of the capacity of heparin to inhibit collagen Synthesis in 21-day fetal rat calvariae. *J Bone Miner Res* 1990; 5(11): 1127-1133.
160. Hutchinson, T.A., Polansky, S.M., Feinstein, A.R. Postmenopausal estrogens protect against fractures of hip and distal radius. *Lancet* 1979; 2: 705-709.
161. Hylander E., Ladefoged K., Jarnum S. The importance of the colon in calcium absorption following small intestinal resection. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 55-60.
162. Inkovaara J., Heikinheimo R., Jarvinen K. y Cols. Prophylactic fluoride treatment and aged bones. *Br Med*, 1975; 3: 73-75.
163. Jensen J., Christiansen C., Robro P. Cigarette smoking serum estrogens and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985; 313:

164. Jensen G.T., Christiansen C., Boesen J. y cols. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures. A unifying approach to postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop Rel Res* 1982; 166: 75-81.
165. Johansen J.S., Hassager C., Podenphan J. y cols. Treatment of postmenopausal osteoporosis; Is the anabolic steroid nandrolone decanoate a candidate? *Bone and Mineral* 1989; 6: 77-86.
166. Johnston C.C.Jr, Melton L.J., Lindsay R., Eddy D.M.: Clinical indications for bone mass measurements. Report of Scientific Advisory committee of the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*, 4 (Suppl. 2):1-28, 1989.
167. Jowsey J., Riggs B.L., Kelly P.J., Hoffman D.L. Calcium and salmon calcitonin in treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47 633-639.
168. Jowsey J., Riggs B.L., Kelly P.J., Hoffman D.L. Effect of combined therapy with sodium fluoride vitamin D and calcium in osteoporosis. *Amer J Med* 1972; 53: 43-49.
169. Jowsey J., Reiss E., Canterbury J.M. Long-term effects of high phosphorus intake on parathyroid hormone level and bone metabolism. *Acta Orthop Scand* 1974; 45: 801-808.
170. Jundt G, Berghauer KH, Termine JD, Schulz A. Osteonectin, a differentiation marker of bone cells. *Cell Tissue Res* 1987; 248: 409-415.
171. Kalemio Vaananen H. Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991; Suppl 49: 11-14.
172. Kanis J.A. Tratamiento de la osteoporosis (reunion intercongresos de la SER 1991). *Rev Esp Reum*, 18 (5): 170-170, 1991.
173. Kartaginer J., Ataya K., Mercado A., Abbasi A. Osteoporosis associated with neuroleptic treatment. A case report. *J Reprod Med* 1990; 35: 198-202.
174. Kaufinan D.W., Miller D.R., Rosenberg, L. y cols. Noncontraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1984; 252: 63-67.
175. Kelly P.J., Atkinson K., Ward R.L. y cols. Reduced bone mineral density in men and women with allogenic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 881-883.
176. Kennedy A.C., Allan B.F., Rooney P.J. y cols. Hipercalcaemia in rheumatoid arthritis: Investigation of its causes and implications. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 22-24.
177. Kent G.N., Price R.I., Gutteridge D.H. y cols. Human lactation; forearm trabecular bone loss increased bone turnover and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J Bone Min Res* 1990; 5: 361-369.

178. Khalifa P., Mariette X., Giraud B. y cols. Bone mass and multiple myeloma: Effect of autografting following intensive chemotherapy. En: Christiansen C., Overgaard K. (Eds.). *Osteoporosis* (3). Copenhagen, Osteopress 1990; 1748.
179. Kiel D.P., Felson D.T., Anderson J.J. y cols. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1169-1174.
180. Kivirikko K.I. Excretion of urinary hydroxyproline peptides in the assessment of bone collagen deposition and resorption. En *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, Frame B. y Potts J.T. Excerpta Medica. International Congress Series, Amsterdam, Oxford, Princeton 1983; 105-107.
181. Klein R.G., Arnaud S.B., Gallagher J.C. y cols. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. *J Clin Invest* 1977; 60: 253-257.
182. Klotz H., Udisin G. A grupos d'une osteoporose de l'andropause. *Rev Rhum*, 1948; 15:406-9.
183. Kotowicz M.A., Hall S., Hunder G.G. y cols. Relationship of glucocorticoid dosage to serum bone-gla protein concentration in patients with rheumatological disorders. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1487-1492.
184. Krempien, B., Brockl, Buchele, R. Prevention of osteoporosis by treatment with the biphosphonate APD. Experimental studies in rats on a calcium deficient diet. *Calcif Tissue Int* 1989; 44(Supl.): S-68.
185. Kroger H., Arnala L., Abbara E. Bone remodeling in osteoporosis associaled with rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1991; 49(Supl.): 890.
186. Le Boff M.S., Wade J.P., Mackowiack S. y cols. Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 339-334.
187. Leech J.A., Dulbergty C., Kellie y cols. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 68-71.
188. Levy J.R., Murray E., Manolagas S. y cols. Demostration of insulin receptors and modulation of alkaline phosphatase activity by insulin in rat osteoblastic cells. *Endocrinology* 1986; 119: 1786-1792.
189. Li C.Y., Chuda R.A., Lam W.K.W. Acid phosphatase in human plasma. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 446-460.
190. Lindsay R., MacLean A., Kraszewski A. y cols. Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1978; 1: 1325-1328.
191. Lips P., Courpron P., Meunier P.J.: Mean wall thickness of trabecular bone packets

in human iliac crest: Changes with age. *Calcif Tiss Res*, 1981; 26: 13-17.

192. Ljunehall S., Gardsell P., Johnell O. y cols. Synthetic human-calcitonin in postmenopausal osteoporosis: A placebo controlled double-blind study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 17-19.

193. Litte K., *Bone Behaviour*. Academic Press. Nueva York. 1973; 301

194. Long R.G., Meinhard E., Skinner R.K. y cols. Clinical biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis and parathyroid function in chronic liver disease. *Gut* 1978; 19: 85-90.

195. Lowry O.H., Roberts N.R., Mei-Ling W.V., Hixon W.S., Crawford E.J. The quantitative histochemistry of brain. Enzyme measurements. *J Biol Chem* 1954; 207: 19-37.

196. Luengo, M., Picado, C., Guafabens, N. y cols. Bone loss in chronic corticoid-dependent asthma. En: Christiansen, C., Johansen, J.S., Riis, B.J. (Eds.). *Osteoporosis* (2). Aalborg 1987; 1068-1069.

197. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990, 112: 352-364.

198. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis pathogenesis and management. *Ann Intern Med* : 1990; 112: 352-364.

199. Lundy M.W., Werdegall J.E., Teubner E., et al.: The effect of prolonged fluoride therapy for osteoporosis: Bone composition and histology. *Bone*, 1989; 10:321-27.

200. Lyritis G.P., Magiasis B., Eliopoulos A. y cols. Analgesic effect of salmon calcitonin in cases of osteoporotic vertebral fractures. En: Christiansen C., Overgaard K. (Eds.). *Osteoporosis* (3). Copenhagen, Osteopress 1990;1392-1395.

201. MacDonald B.R., Mundy G.R., Clark S., Wang E.A., Kuehl T.J., Stanley E.R., Roodman G.D. Effects of human recombinant CSF-CM and highly purified CSF-1 on the formation of multinucleated cells with osteoclast characteristics on long term bone marrow cultures. *J. Bone Mineral Res.*, 1986; 1, 227.

202. MacMahon B., Trichopoulos D., Cole P., Brown. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982, 307: 1062-1065.

203. Mamellet N., Meunier P.J., Dusan R. y cols. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988, 2: 361-365.

204. Manning P., Evans M.C., Reid I.R. Axial bone density following cure of Cushing syndrome: Evidence of reversibility of steroid osteoporosis. En: Christiansen C., Overgaard K. (Eds.). *Osteoporosis* (3). Osteopress, Copenhagen 1990; 1585.

205. Marcinowska-Suchowierska E., Lisawa A., Marowska J., Lorencewicz Z. Biochemical markers of bone remodelling and their usefulness in the diagnosis of osteoporosis. *Wiad Lek.* 1992. 45(17-18). P 647-54.
206. Marcus R. Secondary forms of osteoporosis. En: Coe FL, Favus M.J., eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Nueva York: Raven Press, 1992; 889-904.
207. Mark M.P., Butler W.T., Prince C.W., Finkelman R.D., Ruch J.V. Developmental expression of 44-K Da bone phosphoprotein (osteopontin) and bone γ -carboxyglutamic acid (Gla)-containing protein (osteocalcin) in calcifying tissues of rat. *Differentiation* 1988; 37: 123-136.
208. Martin J.L. Socioeconomic cost of osteoporosis. *Medet Hyg Geneve* 1985 43: 3320-3322.
209. Mathiassen B., Nielsen S., Johansen J.S. y cols. Is bone loss accelerated in insulin-dependent diabetics with microvascular complications. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1605-1607.
210. Matkovic V: Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *Am J Clin Nutr*, 1991; 54:245-260.
211. Matkovic V., Kostial K., Simonovic y cols. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 540-549.
212. Matkovic, V., Fontana, D., Tominac, C. y cols. Factors that influence peak bone mass formation: A study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 878-888.
213. Mazess R.B., Pedersen P., Vetter J., Barden H.S.: Bone densitometry of excised vertebrae; anatomical relationships. *Calcif Tissue Int*, 1991; 48:380-386.
214. Mazzuoli G.F., Passeri M., Gennari C. y cols. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: A controlled double-blind clinical study. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 3-8.
215. McIntyre I., Stevenson J.C., Whitehead M.I. y cols. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; 1: 900-902.
216. McNair P. Bone mineral metabolism in human type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1988; 35: 109-120.
217. Melton L.J. Epidemiology of fractures. En: Rigs, B.L., Melton, L.J. (Eds.). *Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management*. New York, Raven Press 1988; 133-154.
218. Melton L.J., Eddy D.M., Johnston C.C. Screening for osteoporosis *Ann. Intern Med* 1990; 112, 516-528.

219. Melton L.J. III, Wahner H.W., Richelson L.S. y cols. Osteoporosis and the risk of hipfracture. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 254-261.
220. Melton L.J., Wahner H.W., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1000-1011.
221. Mellish R.W.E., Garrahan N.J., Compston J.E.: Age-related changes in trabecular width allid spacing in human iliac crest biopsies. *Bone Min*, 1989; 6:331-38.
222. Meschia M., Brincat M., Barbacini E. y cols. Osteoporosis postmenopáusica: prevención y Tratamiento. Ensayo clínico sobre la ef cacia de la asociación de elcatonina y estrógenos conjugados en mujeres sanas con menopausia reciente. *Drugs of Today* 1990; 27(Supl.6): 35-40.
223. Meunier, P.J., Delmas, P.D., Chaumet-Riffaud, P.D. y cols. Intranasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. A placebo-controlled study in 109 women. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Ed.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1861-1867.
224. Meyer O., Margulis J., Kahn M.F. Lupus érythemateux disséminé. En: Kahn, F., Peltier, A.P. (Eds.). *Maladies Sistemiques*. Paris, Flammarion 1985; 202-295.
225. Miller C.W. Survival and ambulation following hip fracture. *J Bone Joint Surg* 1978; 60A: 930-934.
226. Miller P.D., Neal B.J., McIntyre D.O. y cols. Effect of cyclical therapy with phosphorus and etidronate on axial bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 171-176.
227. Mitlak B., Alpert M., Lo C. y cols. Persistent abnormalities in parathyroid function in normocalcemic renal transplant recipients. En: Christiansen C., Overgaard K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1633-1634.
228. Mole P.H., Mazieres B., Laroche M. y cols. Demineralisation osseuse et polyarthrite rhumatoide. *Rev Rhum Mal Oteoartic* 1988; 56: 671-676.
229. Moore, M., Bracker, M., Sartoris, D. y cols. Long term estrogen replacement therapy in postmenopausal women sustains uertebral bone mineral density. *J Bone Min Res* 1990; 5: 659-664.
230. Morgan D.B. The epidemiology of osteoporosis. En: Dixon, A.St.J., Russell, R.G.G., Stamp, T.C.B. (Eds.). *Osteoporosis. A multidisciplinary problem*. Londres, Royal Society of Medicine 1983; 81-88.
231. Morikawa T., Munekata, E., Sakakibara, S. Synthesis of eel-calcitonin and (Asu 1,7)-eel-calcitonin: Contribution of the disulfide bond to the hormonal activity. *Experientia* 1976; 32: 1104-1109.

232. Mosrley J.M., Kubpta M., Diefenbach-Jagger H., Wettenhall R.E.H., Kemp B.E., Suva L.J., Rodda C.P., Ebeling P.R., Hudson P.J., Zajac J.D., Martin I.J.: *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*; 1987, 84, 5048.
233. Movsowitz C., Epstein S., Fallon M. y cols. Cyclosporin A in vivo produces severe osteopenia in the rat: Effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123: 1571-1577.
234. Muchmore J.S., Cooper, D.K.C., Ye, Y. y cols. Loss of vertebral bone density in heart transplant patients. *Transpl Proceed* 1991; 23: 1184-1185.
235. Murray T.M., Harrison J.E., Bayley T.A. y cols. Fluoride treatment of postmenopausal osteoporosis. Age, renal function and other clinical factors in the osteogenic response. *J Bone Min Res* 1990; 5(Supl. 1): S27-S35.
236. Naessén, T., Persson, I., Adami, H.O. y cols. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective population-based cohort study. *Ann Intern Med* 1990; 113: 95-103.
237. Nagant de Deuxchaisnes C., Devogelaer J.P., Depresseux G. y cols. Treatment of the vertebral crush syndrome with enteric-coated sodium fluoride tablets and calcium supplements. *J Bone Mineral Res* 1990; 5(Supl. 1): S5-S26.
238. Naranjo A., Vargas M.C., Navarro F., Pérez R. Osteoporosis y fracturas óseas en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 1989; 16: 66-67.
239. Need A.G., Horowitz M., Walker C.J. y cols. Cross-over study of fat-corrected forearm mineral content during nandrolone decanoate therapy for osteoporosis. *Bone* 1989; 10: 3-6.
240. Nencioni, T., Penotti, M., Barbieri Carones, M. y cols. Short-term model calcitonin efficacy. Elcatonin nasal spray in women and LHRH-agonists. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis 1990 (3)*. Copenhagen. Osteopress 1990; 1209-1211.
241. Nevens F., Fevery J. Extrahepatic manifestations of liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 1991; 7: 396-400.
242. Nishimoto S.K. y Price P.A. Proof that the gammacarboxyglutamic acid-containing bone protein is synthesized in calf bone; *J Biol Chem.*, 1979; 254: 437.
243. Nolla J.M., Roig Escofet D., Rozadilla A. y cols. Evaluation of factors associated with osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1681-82, 1685-86.
244. O'Duffy J.D., Wahner H.W., O'Fallon W.M. Mechanism of acute lower extremity pain syndrome in fluoride treatment osteoporotic patients. *Amer J Med* 1986; 80: 561-566.

245. Olkeeffe D, Morphometry. *Radiologic Clinic of North America* 1991; 29: 165-174.
246. Orimo,H. The development of novel therapy for bone disease; the discovery of elcatonin. En: Christiansen C.(Ed.). *Osteoporosis. Elcatonin and its Significance in the Treatment of Osteoporosis*. Copenhagen, Osteopress 1990; 5-9.
247. Ortoft G., Oxlund H. Reduced strength of rat cortical bone after glucocorticoid treatment. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 376-382.
248. Overgaard, K., Hansen, M.A., Nielsen, V.A. y cols. Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis. Effects of withdrawal of treatment. *Am J Med* 1990; 89: 1-6.
249. Overgaard K., Riis B.J., Christiansen J. y cols. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 435-442.
250. Owen M., The origin of bone cells in the postnatal organism. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1073-1079.
251. Paniagua I., Belzunegui J., López de Coicoechea A. y cols. Incidencia de aplastamientos vertebrales en pacientes tratados con corticoides por polimialgia reumática y/o arteritis de células gigantes. *Rev Esp Reumatol* 1990; 17(Supl.): 17.
252. Parfitt A.M., Mathews C.H.E., Villanueva A.R., Kleerekoper M., Frame B., Rao D.S.: Relationships between surface, volume and thickness of iliac trabecular bone in ageing and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest*, 1983; 72: 1396-1409.
253. Parisien M., Silverberg S.J., Shane E., et al.: The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70: 930-38.
254. Parsons V., Mitchell C.J., Reeve J., Hesp R. The use of sodium fluoride vitamin D and calcium supplements in the treatment of patients with axial osteoporosis. *Calcif Tiss Res* 1977; 22: 236-240.
255. Pérez Cano, R., Moruno García R., Montoya García, M.J. y cols. Bone mineral content in a Spanish population En: Dequeker, J., Geusens, P., Wahner, H.W. (Eds.). *Proceeding of the Second International Workshop on Noninvasive Bone Measurements*. Leuven, University Press 1988; 254-258.
256. Pietrogrande V. Resultado del análisis densitométrico vertebral en la osteoporosis tratada con calcitonina. *Rev Clin Esp* 1990; 186(Supl.1): 24-40.
257. Pocock N.A., Eisman J.A., Hopper L. y cols. Genetic determinants of bone mass in adults; a twin study. *J Clin Invest* 1987; 80: 706-710.
258. Pondentphant J., Chrisllansen C., Catherwood B.D. y Deftos L.J. Serum bone GLA

variations during prophylaxis of postmenopausal women with oestrogen and calcium. *Calcif tissue Int.* 1984; 36, 5: 536-541.

259. Posen S, Clifton P, Reeve T.S., Wagstaffe C., Wiikinson M. Is parathyroidectomy of benefit in primary hyperparathyroidism? *Q J Med* 1984; 54:241-251.

260. Pouilles J.M., Tremollieres F., Causse E. y cols. Fluoride therapy in postmenopausal osteoporosis women. Effect on vertebral and femoral bone density and prediction of bone response. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 103-109.

261. Pouilles J.M., Tremollieres F., Ribot C. Performance of X-ray absorptiometry in post-menopausal vertebral osteoporosis. Discriminant value of vertebral and femoral measurements, fracture threshold, reproducibility. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990 Dec. 57(12). P 873-80. (62).

262. Powell L.W., Isselbacher K.J. Hemochromatosis. En: Braunwald, E., Isselbacher, KJ., Petersdorf, R.G., Wilson, I D., Martin, J.B., Fauci, A.S. (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Nueva York, McGraw-Hill 1987; 1632-1635.

263. Prate J.P., Peretz A., Rozanherg S. y cols. Male chronic bronchitis patients are at risk for osteoporosis. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1754-1755.

264. Preisinger E. et al. Effects of therapeutic exercise on bone structure and density in post-menopausal women. *International Symposium on Osteoporosis*, Aalborg, Denmark, 1987:597.

265. Quigley M.E.T., Martin P.L., Burnier A.M., Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *An J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1516-1523.

266. Ralston S.H., Urqhart G.D.K., Brzeski M., Sturrock R.D. Prevalence of vertebral fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1990; 300: 563-565.

267. Ray W.A., Griffin M.R., Malcolm E. Cyclic antidepressants and the risk of hip fracture. *Arch Intern Med* 1991; 151: 754-756.

268. Reeve J., Bradheer J.N., Arlot M. y cols. hPTH 1-34 treatment of osteoporosis with added hormone replacement therapy: Biochemical, kinetic and histological responses. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 162-170.

269. Reginster J.Y., Denis D., Albert A., Pranchimont P. Assessment of the biological effectiveness of nasal synthetic salmon calcitonin (SSCT) by comparison with intramuscular (i. m .) or placebo injection in normal subjects. *Bone and Mineral* 1987; 2: 133-140.

270. Reid I.R., Chapman G.E., Fraser T.R.C. y cols. Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 379-383.

271. Reid D.M., Kennedy N.S.J., Smith M.A. y cols. Total body calcium in rheumatoid arthritis: Effects of disease activity and corticosteroid treatment. *Br Med J* 1982; 285: 330-332.
273. Resch H. Bone and biochemical parameters of bone metabolism in men with spinal osteoporosis. *J Clin Invest*, 1992; 22(8): 542-45.
274. Resh H., Pietschmann P., Willvonseder R. Estimated long-term effect of calcitonin treatment in acute osteoporotic spine fractures. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 209-213.
275. Resnick N.M., Greenspan S.L. "Senile" osteoporosis reconsidered. *JAMA* 1989; 261: 1025-1029.
276. Resnick D., Niwayama G. Ankylosing spondylitis. En: Resnick, D., Niwayama, G. (Eds.). *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. Filadelfia, Saunders 1988; 1103-1170.
277. Riancho J.A., González Macías J., Del Arco C. y cols. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962-966.
278. Riancho J.A., González Macías J., Amado J.A. y cols. Retención renal de calcio en la enfermedad pulmonar obstructiva. *Rev Clin Esp* 1988; 183: 459-462.
279. Rickers H., Deding A., Christiansen C. y cols. Mineral loss in cortical and trabecular bone during high-dose prednisone treatment. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 269-272.
280. Rico Lenza, H. *El síndrome osteoporótico*. Ciba-Geigy, Madrid, 1988
281. Rico H., Cabranes J.A., Núñez Torrón M., Higuera J.C., Hernández E.R. Valores de osteocalcina (BGP) en la osteoporosis posmenopáusica, antes y después del tratamiento con calcitonina. *Medicina Clínica*, 1986; 86(19): 791-793.
282. Rico Lenza H. Ejercicio y hueso. *Revista de Ortopedia y Traumatología*, 1987; 31(5): 503-506.
283. Richelson L.S., Wahner H.W., Melton LJ. III, Riggs B.L. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; 311: 1273-1275.
284. Riggs B.L., Hodgson S.F., O'Fallon W M. y cols. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-809.
285. Riggs B.L. Theoretical considerations in the treatment of osteoporosis. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds) *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1289-1293.
286. Riggs B.L., Melton LJ. III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.

287. Riggs B.L., Melton III, L.J. *Osteoporosis: Etiología, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: España, 1988.
288. Riis B.J., Thomsen K., Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? *N Engl J Med* 1987; 316: 173-177.
289. Rizaato G., Tosi G., Mella C. y cols. Prednisone induced bone loss in sarcoidosis; a risk specially frequent in postmenopausal women. *Sarcoidosis* 1988; 5: 93-98.
290. Roig Escofet D. Valoración de la eficacia de los fármacos en el tratamiento de la osteoporosis. *Revista Española de Reumatología*, 1983; 10(1): 30-30.
291. Ross P. Davis J., Epstein R., Wasnich R.D. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114: 919-923.
292. Rowe J.W., Andres R., Tobin J.D. y cols. The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study *J Gerontol* 1976; 31: 155-163.
293. Rozadilla A., Nolla J.M., Mateo L. y cols. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *Calcif Tissue Int* 1991; 48(Supl.): A80.
294. Ruspich R., Pacifi R., Griffin M., Vered I., Susman N., Avioli L.V.: Lateral dual energy radiography: a new method for measuring vertebral bone density. A preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70:1768-1770.
295. Saggese G., Bertelloni S., Baroncelli G.I. y cols. Bone demineralization and impaired mineral metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. A possible role of magnesium deficiency. *Helv Paediatr Acta* 1989; 43: 405-414.
296. Sambrock P.N., Ansell B.M., Foster S. y cols. Bone turnover in early rheumatoid arthritis. 1. Biochemical and kinetic indexes. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 575-57, 585-88.
297. Sambrock P.N., Eisman J.A., Champion G.D., Pocock N.A. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 973-982.
298. Sandler R.B., Slemenda C.W., LaPorte R. y cols. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 270-274.
299. Saville P.D. Observations on 80 women with osteoporotic spine fractures. En: Barzel, U. (Ed.). *Osteoporosis*. Nueva York, Grune Stratton 1970; 38-46.
300. Schiano A., Chouc P.Y., Desnuelle C., Serratrice G. La pathologie osseuse d'origine médicamenteuse. *Ann Med Intern* 1989; 140: 605-608.
301. Schlosberg, M., Movsowitz, C., Epstein, S. y cols. The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology*

1989; 124: 2179-2184.

302. Schulman A.G. Heparin and atherosclerosis: An investigative report on the treatment of atherosclerosis. *Biomed Pharmacother* 1990; 44: 303-306.

303. Selby P.L., Peacock M., Barkwonn y cols. Early effects of ethinylestradiol and norethisterone treatment in postmenopausal women on bone resorption and calcium regulating hormones. *Clin Sci* 1985; 68: 265-271.

304. Selby P. Diabetic osteopenia is primarily a disease of trabecular bone characterised by increased resorption . En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1556-1559.

305. Semler, J.C., Miethe, D. Osteoporosis: An attempt to establish a risk score. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis (1)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 179-181.

306. Shane E, Rivas M.C., Silverberg S.J., Kimt T.S., Staron R.B. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993; 94:257-264.

307. Shike M., Harrison J.E., Sturtridge W.C. y cols. Metabolic bone disease in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *Ann Intern Med* 1980; 92: 343-350.

308. Simon L.S., Krane S.M., Wortman P.D., Krane I.M., Kovitz K.L. Serum levels of type I and 111 procollagen fragments in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 110-120.

309. Singh M., Nagrath R.A., Maini P.S. Changes in the trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J. Bon Joint Surg* 1970; 52-A: 457-462.

310. Slemenda C, Miller J, Reister T, Johnston CJr: Site specific responses to intense physical activity in children, adolescents and young adults. *J Bone Min Res*, 1991; 6, Suppl. 1, Abstr. 753.S272.

311. Smith-Bindman R., Cummings S.R., Steiger P., Genant H. K. A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *J Bone Min Res* 1991; 6: 25-34.

312. Soules M.R., Bremner WJ. The menopause and climateric. Endocrinology basis and associated symptomatology. *J Amer Geriatr Soc* 1982; 30: 547-560.

313. Souza A.C.A., Nakamura T., Shiraki M., Stergiopoulos K., Ouchi Y., Orimo H.: Measurement of vertebral body using dualenergy X-ray absorptiometry in lateral projection. En: *Osteoporosis 1990*. Christiansen C, Overgaard K (eds.). Osteopress, Copenhagen, 2:640-642, 1991.

314. Spencer H. et al. Chronic alcoholism: frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med* 1986; 80:393-397.

315. Staland B. Continuous treatment with a combination of estrogen and gestogen. A way of avoiding endometrial stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* (Suppl.) 1985; 130: 29-35.
316. Steiniche T., Hasling C., Charles P., et al.: The effects of etidronate on trabecular bone remodelling in postmenopausal spinal osteoporosis: a randomized study comparing intermittent treatment and an ADFR regime 1, *Bone*, 1991; 12: 155-63.
317. Steiniche T., Hasling C., Charles P., et al.: A randomized study on the effects of estrogen/gestagen or high dose oral calcium on trabecular bone remodelling in postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 1989; 10: 313-20.
318. Scharla, S.H., Minne, H.W., Hauber, M. y cols. Bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease(IBM): Decreased serum PTH and 1,25-dihydroxivitamin D. En: Christiansen, C., Overgaard, K. (Eds.). *Osteoporosis* (3). Copenhague, *Osteopress* 1990; 1756-1757.
319. Storm T., Thamsborg G., Steiniche T. y cols. Effect of intermittent ciclical therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-1271.
320. Sutton R.A.L. Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 1983; 23: 665-673.
321. Suzuki Y., Ichiskawa Y., Saito E., Homma M. Importance of increassed calcium excretion in the development of secondary hyperparathyrodism of patients underglucocorticoid therapy. *Metaholism* 1983; 32: 151-156.
322. Taggart H.M., Applebaum-Bowden, D., Haffner, S. y cols. Reduction in high density lipoproteins by anabolic steroid (stanozolol) therapy for postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1982; 31: 1147-1173.
323. Taillander J., Alemanni M., Samuel D. Complications ostéoarticulares apres transplantation hépatique. *Rev Rhum Mal Osteoart* 1991; 58: 361-364.
324. Thamsborg G., Storm T.L., Brinch E. y cols. The effect of different doses of nasal salmon calcitonin on plasma cyclic AMP and serum ionized calcium. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 5-8.
325. Thom M.H., White P.J., Williams R.M. y cols. Prevention of endometrial disease in climateric women receiving oestrogen therapy. *Lancet* 1979; 2: 455-457.
326. Tilyard M.W., Spears G.F.S., Thompson, J., Dovey, S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 357-362.
327. Tinetti M.E., Speechley M. Prevention off alls among the ederly. *N Engl J Med* 1989; 320: 1055-1059.
328. Tobis J., *Medicina Física para el Paciente Osteoporótico*. Barzel v. (ed). Osteoporosis.

Toay. Barcelona; 1972: 143.

329. Tomita, A. Serum biochemical parameters in osteoporosis. *Nippon Rinsho*. 1994. 52(9). P 2291-4.

330. Torres R., De la Piedra C., Rapado A. Osteocalcin and bone remodelling in Paget's disease of bone, primary hyperparathyroidism, hypercalcemia of malignancy and involutional osteoporosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1989; 49: 279-285.

331. Tracy RP, Shull S, Riggs BL, Mann KG. The osteonectin family of proteins. *Int J Biochem* 1988; 20: 653-660.

332. Trotter M., Broman G.E., Peterson R.R. Densities of bones of White and Negro skeletons. *J Bone Joint Surg* 1960; 42A: 50-59.

333. Turken S., Siris E., Seldin D. y cols. Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. *J Natl Cancer Ins* 1989; 81: 1086-1088.

334. Tyfe. H. The Osteoporosis. *Aberden Univ Rev*, 1958; 37: 365-372.

335. Upton C.V. Therapeutic considerations in the management of the climacteric. A critical analysis of prevalent treatments. *J Reprod Med* 1984; 29: 71-80.

336. Valente M., Galoppi R., Perrone G. y cols. Comparison between ASU eel calcitonin and salmon calcitonin in treatment of postmenopausal osteoporosis: A clinical study. En: Christiansen C., Overgaard K. (Eds.). *Osteoporosis (3)*. Copenhagen, Osteopress 1990; 1510-1514.

337. Valkema R., Vismans F.J.F.E., Papapoulos S.E. y cols. Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate ATP. *Bone and Mineral* 1989; 5: 183-192.

338. Van Berkum F.N., Birkenhager J.C., Van Veen L.C., Zeelenberg J., Birkenhager-Frenkel D.H., Trouerbach W.T., Stijnen T., Pols H.A. Noninvasive axial and peripheral assessment of bone mineral content: a comparison between osteoporotic women and normal subjects. *J Bone Miner Res*. 1989 Oct. 4(5). P 679-85. (67).

339. Verbucken A.H., Van de Vyver F.L., Van Grieken R.E., De Broe M.E.: Microanalysis in biology and medicine: ultrastructural localization of aluminum. *Clin Nephrol*, 1985; 24: S58-S77.

340. Versluisen M. How elderly patients with femoral fracture develop pressure sores in hospital. *Br Med J* 1986; 292: 1311-1313.

341. Verstraeten A., Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: Effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 49:276-280.

342. Vesterby A.: Star volume of marrow space and trabecular in iliac crest: sampling procedure and correlation to star volume of first lumbar vertebra. *Bone*, 1990; 11: 149-55.
343. Vignon C., Pausic D., Bied J.D. L'osteoporose de la polyarthrite rhumatoide. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1967; 34: 235-242.
344. Waibel-Traher S., Minne H.W., Scharla S.H. y cols. Reversible bone loss in women treated with GnRH-agonistas for endometriosis and uterine leiomyoma. *Hum Reprod* 1989; 4: 384-388.
345. Wallach, S., Cohn, S.H., Ellis, K.J. y cols. Effect of salmon calcitonin on skeletal mass in osteoporosis. *Curr Ther Res* 1977; 22: 556-572.
346. Wallentin L., Larsson-Cohn V. Metabolic and hormonal effects of postmenopausal oestrogen replacement treatment II. Plasma lipids. *Acta Endocrinol* 1977; 86: 597-607.
347. Wardlaw G., Pike A.M. The effect of lactation on peak adult shaft and ultra-distal forearm bone mass in women. *Am J Clin Nutr* 1986; 4: 283-286.
348. Wasnich R.D., Beuterte R.J., Yano K. y cols. Thiazide effect on mineral content of bone. *N Engl J Med* 1983; 309: 344-347.
349. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K. y cols. Intermittent cyclical etidronate treatment on postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-79.
350. Welzel D. The analgesic activity of calcitonin results of controlled clinical studies. En: *Postmenopausal osteoporosis. Xlth World Congress of Gynecology and Obstetrics*. Berlin (West) 1985; 49-54.
351. Wientroub S., Eisenberg D., Tardiman y cols. Is diabetic osteoporosis due to microangiopathy. *Lancet* 1980; 2: 983.
352. Wilson P.W.F., Garrison R.J., Castelli W.P. Postmenopausal estrogen use cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50; the Framingham study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-1043.
353. Will R, Palmer R., Bhalla A. y cols. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: A primary pathologic event? *Lancet* 1989; 1: 1483-1485.
354. Wingo P.A., Layde P.M., Lee N.C. y cols. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257: 209-215.
355. Wolfe B.M., Huff M.W. Effects of combined estrogen and progestin administration on plasma lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1989; 83: 40-45.
356. Wright V. Psoriatic arthritis. A comparative radiographic study of rheumatoid arthritis

and arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1961; 20: 123-132.

357. Zaidi M., Moonxa B., Moss D.W., McIntyre I. Inhibition of osteoclastic acid phosphatase abolishes bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 68-71.